

# A ritka betegségek kezelésében használt egészségügyi technológiák értékelése

Doktori (PhD) értekezés

Készítette: Dr. Zelei Tamás

Témavezető:  
Prof. Kaló Zoltán  
egyetemi tanár

Eötvös Loránd Tudományegyetem Társadalomtudományi Kar

Szociológia Doktori Iskola

Szociálpolitika Doktori Program

Budapest

2018.

# Tartalomjegyzék

Ábrák jegyzéke .....	4
Táblázatok jegyzéke .....	5
Rövidítések jegyzéke .....	7
1 Bevezetés .....	9
1.1 A disszertáció szerkezete .....	11
1.2 Háttér és vizsgálandó probléma .....	11
1.2.1 Ritka betegségek .....	11
1.2.2 Árva gyógyszerek .....	14
1.2.3 Egészségügyi technológiaértékelés és támogatáspolitikai döntések .....	17
1.2.4 Gyógyszergyártók forrásallokációs döntései - A nichebuster stratégia .....	22
1.2.5 Árva gyógyszerek fejlesztésének ösztönzői .....	25
1.2.6 Árva gyógyszerek piaca .....	29
1.2.7 Árva gyógyszerek technológiaértékelésének nehézségei .....	32
2 Konceptcionális keret, irodalmi áttekintés és a kutatás jelentősége .....	34
2.1 Konceptcionális keret és irodalmi áttekintés .....	34
2.1.1 Árva gyógyszerek értéke – az értelmezési keret .....	34
2.1.2 A ritka betegségek jelentette betegségteher .....	34
2.1.3 Hatásosság és eredményesség .....	36
2.1.4 Költségvetési hatás .....	38
2.1.5 Költséghatékonyság .....	40
2.1.6 Méltányosság .....	41
2.2 A saját kutatás elhelyezése és a jelentőségnek meghatározása .....	43
3 A disszertáció kérdései és hipotézisei .....	46
4 Módszertan .....	48
4.1 A Sanfilippo szindróma gyakoriságának megállapítására végzett szisztematikus irodalomkutatás módszertana (Zelei et al., 2018) .....	49
4.1.1 Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek .....	49
4.1.2 Keresési stratégia .....	51
4.1.3 Cím és absztrakt szűrés (Title and Abstract screening) .....	53
4.1.4 Teljes szöveges vizsgálat és adatkinyerés .....	55

4.1.5	A tudományosan széles körben elfogadott epidemiológiai mérőszámok .....	56
4.2	A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás módszertana (Zelei et al., 2016).....	58
4.2.1	Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek .....	58
4.2.2	Keresési stratégia.....	59
4.2.3	Cím és absztrakt szűrés (Title and Abstract screening).....	60
4.2.4	Teljes szöveges vizsgálat és adatkinyerés .....	61
4.3	Az árva gyógyszerek költségvetési hatására vonatkozó magyarországi közfinanszírozói adatkérés módszertana.....	62
4.3.1	Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek .....	62
4.3.2	Adatkérés tartalmának kialakítása .....	62
4.3.3	Az adatigénylés eredményeinek elemzése .....	63
4.4	Módszertan az árva gyógyszerek költséghatékonysági rátáinak betegséggyakorisággal és inkrementális egészségnyereséggel való összefüggésének elemzésére .....	63
4.4.1	Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek .....	63
4.4.2	Technológiaértékelő riportok keresési stratégiája .....	65
4.4.3	Adatgenerálás .....	65
4.4.4	A betegséggyakoriság, a hozzáadott egészségnyereség és a költséghatékonysági ráta kapcsolatának elemzése (Zelei és Csanadi, 2017) 65	
5	Eredmények .....	67
5.1	A Sanfilippo szindróma gyakoriságára vonatkozó szisztematikus irodalomkutatás összefoglaló eredményei (Zelei et al., 2018).....	67
5.1.1	Sanfilippo szisztematikus irodalomkeresés és a tanulmányok szűrésének eredménye .....	67
5.1.2	Az azonosított tanulmányok általános karakterisztikája .....	68
5.2	Módszertani kihívások a ritka betegségek gyakoriságának becslésében .....	69
5.2.1	A tanulmányokban használt epidemiológiai mérőszámok és azok számítási módszertana .....	69
5.2.2	A Sanfilippo szindróma és altípusainak gyakorisága .....	75
5.3	A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás összefoglaló eredményei (Zelei et al., 2016) .....	84

5.3.1	Szisztematikus irodalomkeresés és a tanulmányok szűrésének eredménye.....	84
5.3.2	Az azonosított tanulmányok általános karakterisztikája.....	85
5.4	A betegségprogresszió leírása az elvégzett két szisztematikus irodalomkutatás alapján.....	86
5.4.1	A betegségprogresszió ismeretének jelentősége.....	86
5.4.2	A Sanfilippo szindróma betegségfolyásának jellemzői.....	88
5.5	Az árva gyógyszerek közfinanszírozásának költségvetési hatásai (Szegedi et al., 2018).....	92
5.5.1	Szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei a költségvetési hatás értékelésére vonatkozóan.....	92
5.5.2	Az árva gyógyszerek összesített költségvetési hatása, a hazai adatkérés eredményei a nemzetközi irodalmi adatok tükrében.....	94
5.6	Árva gyógyszerek költséghatékonyságának vizsgálata.....	98
5.6.1	A szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei a költséghatékonyság értékelésére vonatkozóan.....	98
5.6.2	Betegséggyakoriság és a költséghatékonysági ráta összefüggése.....	103
5.6.3	Betegséggyakoriság, az egészségnyereség és a költséghatékonysági ráta közötti összefüggés (Zelei és Csanadi, 2017).....	110
5.7	Méltányossági aspektusok a ritka betegségek terápiás eljárásainak közfinanszírozásában (Zelei et al., 2016).....	115
5.8	Az árva gyógyszerek értékének meghatározásában szerepet játszó addicionális kritériumok (Zelei et al., 2016).....	120
6	Következtetések és ajánlások.....	125
6.1	Betegséggyakoriság mérése.....	125
6.2	Betegségprogresszió mérése.....	126
6.3	Árva gyógyszerek költségvetési hatása.....	127
6.4	Árva gyógyszerek költséghatékonysága.....	128
6.5	A betegséggyakoriság és a hozzáadott egészségnyereség összefüggése a költséghatékonysági rátával.....	128
6.6	Méltányossági szempontok.....	129
6.7	Addicionális értékelési szempontok.....	130
6.8	Javaslat a technológiaértékelési szempontrendszer fejlesztésére.....	131
7	Referenciák.....	135

## Ábrák jegyzéke

1. ábra Az árva gyógyszer szabályozás az Európai Unióban .....	17
2. ábra Az FDA által regisztrált új hatóanyagok (New molecular entities (NMEs) and Biologics License Applications (BLAs)) száma 1993-tól 2017-ig (Forrás: Mullard, 2018) .....	23
3. ábra A finanszírozó klinikai bizonyítékokkal szembeni elvárásai (POO: patient oriented outcome)(Benoff et al., 2012) .....	27
4. ábra Az Egyesült Államokban és az Európai Unióban kiadott árva gyógyszer minősítések és engedélyek száma 1983-tól 2014-ig .....	30
5. ábra Világszintű árva gyógyszer eladások és az innovatív gyógyszerfelírásból való részesedésük.....	31
6. ábra Sanfilippo szindróma irodalomkeresési és szűrési folyamat eredménye.....	68
7. ábra Az azonosított mutatószámok típusai .....	71
8. ábra A Dx és a DoB módszer összehasonlítása .....	74
9. ábra A Sanfilippo szindróma (összes altípus) születéskori élettartam kockázata országoként (esetek száma/100 000 újszülött) (UAE – Egyesült Arab Emirátusok).....	79
10. ábra A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett irodalomkeresési és szűrési folyamat eredménye ..	85
11. ábra Az árva gyógyszerek klinikai hatásosságában és biztonságosságában rejlő bizonytalanság okai (Zelei et al., 2016) .....	87
12. ábra Az inkrementális költséghatékonysági ráták alakulása a betegséggyakoriság függvényében (piros vonal: költséghatékonysági küszöbérték) .....	108
13. ábra ICER értékek az inkrementális QALY nyereség/fő függvényében .....	111
14. ábra A prevalencia, az ICER és az inkrementális QALY nyereség kapcsolata (A és B elemzés) .....	114

## Táblázatok jegyzéke

1. táblázat Az Egyesült Államok és az Európai Unió ösztönző rendszerének összehasonlítása.....	16
2. táblázat Egy új egészségügyi technológia vizsgálata estén felmerülő kérdések és a hozzájuk kapcsolódó technológiaértékelési szempontok .....	18
3. táblázat Az árva gyógyszerek fejlesztésének ösztönzői és előnyei különböző fázisokban.....	28
4. táblázat A disszertáció hipotézisei és a hozzájuk kapcsolódó módszertan .....	48
5. táblázat Keresési stratégiák a különböző adatbázisokban a keresés dátumával és a találati számokkal .....	52
6. táblázat Tudományosan elfogadott epidemiológiai mérőszámok és számításuk ....	57
7. táblázat Keresési stratégiák a Scopus és PubMed adatbázisokban a keresés dátumával és a találati számokkal .....	59
8. táblázat A tanulmányokban használt epidemiológiai mérőszámok .....	70
9. táblázat A tanulmányokban használt fogalmak és a használt számítási módszer alapján történt besorolás .....	72
10. táblázat A publikált betegséggyakorisági adatok a Sanfilippo szindrómára (összes altípus) vonatkozóan.....	77
11. táblázat A publikált születéskori élettartam kockázatok azon tanulmányok esetén, ahol több mint egy Sanfilippo altípust vizsgáltak .....	81
12. táblázat Sanfilippo szindrómás betegek túlélése .....	89
13. táblázat Klinikai tünetek Sanfilippo szindrómában (Forrás: Héron et al., 2011).....	90
14. táblázat A tünetek gyakorisága a diagnóziskor (Héron et al., 2011).....	91
15. táblázat A Sanfilippo tünetek megjelenésének medián életéve (Delgadillo et al., 2013).....	91
16. táblázat Az árva gyógyszerekre fordított összesített közfinanszírozói kiadás, illetve ennek a gyógyszerkasszához és a teljes egészségügyi büdzséhez viszonyított részaránya 2013-ban és 2014-ben.....	95
17. táblázat Az árva gyógyszerek részesedés a teljes gyógyszerkasszából.....	97
18. táblázat Az árva gyógyszerek költséghatékonysági vizsgálatainak finomhangolására szolgáló javaslatok .....	101

19. táblázat Az azonosított ICER értéket publikáló elemzések alapadatai.....	105
20. táblázat Inkrementális QALY nyereség eredmények az árva gyógyszerek esetén .....	110
21. táblázat A prevalencia, az ICER és az inkrementális QALY nyereség alapján számolt árazási indexek .....	112
22. táblázat A Paulden és társai (2015) által azonosított értékhordozó tényezők.....	123
23. táblázat A ritka betegségek terápiáinak technológiaértékelése során figyelembe veendő tényezők.....	133

## Rövidítések jegyzéke

<b>Rövidítés</b>	<b>Magyarázat</b>
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders (Kanada)
DNS	Dezoxiribonukleinsav
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EK	Európai Közösség
EMA	Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
EPAR	european public assessment report
ERG-York	Educational Research Group – University of York
ESKI	Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet
EU	Európai Unió
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
EUnetHTA	Egészségügyi technológiaértékelési hálózat
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (USA) (Food and Drug Administration)
GAG	glükózaminoglikán (glycosaminoglycan)
GDP	bruttó hazai termék (gross domestic product)
HTA	egészségügyi technológiaértékelés (health technology assessment)
ICER	inkrementális költséghatékonysági ráta (incremental cost-effectiveness ratio)
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LSD	lizoszomális tárolási betegség (lysosomal storage disorder)
MA	forgalomba hozatali engedély (marketing authorisation)
MCDA	többkritériumú döntéshozatali elemzés (multi-criteria decision analysis)
MPS	mukopoliszacharidózis
MPS III	mukopoliszacharidózis III (Sanfilippo szindróma)
MS	Microsoft
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő



<b>Rövidítés</b>	<b>Magyarázat</b>
NHS	National Health Service (Egyesült Királyság)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders (USA)
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
POO	patient oriented outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	életminőséggel korrigált életév (quality-adjusted life year)
RCT	randomizált kontrollált vizsgálat (randomized controlled trial)
RIROSZ	Ritka és Veszélyes Rendellenességgel élők Országos Szövetsége
SD	szórás (Standard Deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
UAE	Egyesült Arab Emirátusok
USA	Amerikai Egyesült Államok (United States of America)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

# 1 Bevezetés

Az egészségügyi technológiák értékelése és ezen keresztül az árának alakulása eltér attól a folyamatától, melyet más hagyományos termékek és szolgáltatások esetén, klasszikus piaci viszonyok között megszoktunk. Közgazdasági szempontból értéket tulajdonítunk minden olyan terméknek, szolgáltatásnak, összefoglaló néven jószágnak, amely hasznunkra válik. Klasszikus értelemben az értéket az áron keresztül határozhatjuk meg, amelyet a piac alakít ki a mindenkori kereslet és kínálat függvényében. Az innovatív gyógyszerek árazása esetén, döntően a szabadalmi idő teremtette monopol helyzet, az innováció és a piaci tranzakciókban szereplő harmadik fél (pl. társadalombiztosító) hangsúlyos szerepe miatt az ár és ezen keresztül az érték klasszikus vagy hagyományos módon nem alakulhat ki. Számos piaci kudarccal szembesülünk, melynek eredménye, hogy az érték meghatározása nem egyértelmű az innovatív gyógyszerek piacán. Ezen készítményeknél az ár általában két szereplő, a gyártó, mint eladó és a finanszírozó, mint vevő tárgyalása során alakul ki. A két szereplőt a folyamat során az egészség-gazdaságtan eszköztára támogatja. Annak ellenére, hogy fiatal tudományterületről van szó, igen komoly módszertani háttér alakult ki annak eldöntésére, hogy mennyit fizessünk egy egészségügyi technológiáért (Neumann et al., 2018).

Az egészség-gazdaságtan széles körben elterjedt megközelítése az innovatív eljárások esetén értékalapú árazást (value based pricing) alkalmaz (Drummond et al., 2015). Kérdés ebben az esetben az, hogy mi az értéke egy új gyógyszernek vagy egészségügyi szolgáltatásnak? A klasszikus megközelítés szerint, az értéket alapvetően a gyógyszer vagy szolgáltatás által létrehozott egészségnyereség többlet, azaz életminőség javulás és/vagy élethossz növekmény és az alkalmazás során elkerült egészségügyi események költségének összege határozza meg (Drummond et al., 2015). Ez a koncepció az idők során mind szélesebb körben terjedt a fejlett világban, részben azért, mert számíthatott az egészségügyi technológia értékelés komplex értékelési keretrendszeréből származó adatokra, melynek birtokában az értékalapú árazás relatíve könnyen kivitelezhető.

Az egészségügyi innováció célterületeinek változásával azonban új kihívásokkal kerültünk szembe. Áttörő terápiák jelentek meg olyan betegségterületeken, ahol eddig nagyon rossz életkilátásokkal rendelkeztek a betegek. Célzott kezeléseket alkalmazunk,

melyek nem a tüneteket, hanem a kórképek háttérében álló molekulaszintű eltéréseket orvosolják. Ennek eredménye, hogy egy készítmény legtöbbször csak az adott betegségben szenvedők egy szeletét képes kiemelkedő eredményességgel gyógyítani. A jelenkor gyógyszerei jellemzően komplex és jelentős erőforrást igénylő kutatás-fejlesztési és gyártási folyamat termékei. Példaként ide sorolhatjuk a biológiai vagy a génterápiás eljárással létrehozott készítményeket. Ezen túl, több gyógyszergyártó olyan új, a fejlesztések fókuszából eddig kiszoruló területeket keresett, ahol jelentős kielégítetlen egészségügyi szükséglettel szembesülünk. Ilyen volt a ritka betegségek területe. Számos tényező együttállásának (tudományos fejlődés, a szabályozási környezet változása, iparági ösztönzők, könnyített bevezetési kritériumok, változó iparági stratégia) eredménye, hogy évről-évre egyre több ritka betegségben jelenik meg célzott kezelés.

A fenti készítményekben közös pont, hogy az értékük és árak meghatározása során jelentős feszültségekkel szembesülünk. A gyakorlatban ez úgy mutatkozik meg, hogy sok esetben a gyártók az árat a klasszikus érték alapú ár többszörösében határozzák meg, a finanszírozók pedig sok esetben kifizetik az emelt árat más szempontokra hivatkozva (pl. kielégítetlen egészségügyi szükséglet, méltányosság, áttörő terápia). Ezek az esetek rávilágítanak arra, hogy a jelenleg alkalmazott technológiaértékelési keretrendszer korlátokba ütközik és nem képes megfelelően felmérni az egyes gyógyszerek értékét a területen. Dolgozatomban elemzem a technológiaértékelés során jelenleg figyelembe vett összetevőket és az eredményeim alapján javaslatot kívánok tenni ezek fejlesztésére. Ezen túl, azonosítok olyan új szempontokat, melyek érték meghatározó tényezők a ritka betegségek kezelésében használt egészségügyi technológiák esetén. Céлом, hogy mélyebben elemezzem a terápiák értékelését és támogatást nyújtsak ahhoz, hogy a jövőben megalapozottabb döntések születhessenek az árva gyógyszerek közfinanszírozásának területén.

## 1.1 A disszertáció szerkezete

Az első, bevezető fejezetben röviden ismertetem a téma háttérét és a vizsgálandó problémát (1.2 fejezet). A 2. fejezetben részletezem a kutatás értelmezési keretét, megvilágítom a kutatás jelentőségét, illetve elhelyezem saját kutatásomat a tudományos irodalom keretei között. A 3. fejezetben ismertetem a disszertációm kérdéseit és hipotéziseit.

A 4. fejezet ismerteti a hipotéziseim vizsgálatára alkalmazott módszertanokat. Egy módszertan több hipotézis vizsgálatához is eredményeket szolgáltathat. Az alkalmazott módszertanok és a hipotézisek kapcsolatát szintén a 4. fejezetben foglalom össze.

Az értékelési kritériumok összegzésének céljából végzett szisztematikus irodalmi áttekintés nyújtja az alapját a disszertációmnak (4.2 fejezet). Ez kiegészül a betegségterheket, ezen belül a betegséggyakoriság és a betegségprogresszió mérését elemző kutatással (4.1 fejezet). A költségvetési hatás értékelését a magyarországi közfinanszírozói adatkérés eredményeivel egészítem ki (4.3 fejezet). Az árva gyógyszerek költséghatékonyságának vizsgálatát az Egyesült Királyságban, publikusan elérhető költséghatékonysági eredmények (ICER) és egészségnyereség adatok elemzésével kívánom támogatni (4.4 fejezet).

A disszertációt a módszertan bemutatása után a kutatás eredményeit részletező fő fejezettel folytatom (5. fejezet). A különböző módszertanok által nyert eredményeket a kialakított koncepcionális keretnek megfelelően, hipotézisek szerinti bontásban ismertetem. Az eredmények alapján 6. fejezetben következtetéseket és ajánlásokat kívánok megfogalmazni a ritka betegségek terápiás eljárásainak technológiaértékelésére vonatkozóan.

## 1.2 Háttér és vizsgálandó probléma

### 1.2.1 Ritka betegségek

A ritka betegségek rendkívül heterogén betegségcsoportot alkotnak. Az ide tartozó kórállapotok kizárólag gyakoriságuk, illetve súlyosságuk alapján kerülnek besorolásra. Globálisan elfogadott definíció nem létezik, régióként, országonként és szervezetenként eltérő, hogy hol húzzuk meg a betegséggyakoriságra vonatkozó határt (Richter et al., 2015). Az Európai Unióban ritka betegségnek tekintjük az olyan – többségében örökletes – kórállapotokat, melyek életveszélyesek vagy maradandó károsodással járnak és 10 ezer

emberből ötnél kevesebbet érintenek (Európai Bizottság, 2018b). Azonban a különböző betegségek pont prevalenciája a csoporton belül is több nagyságrendbeli eltérést mutat, ezért egyes országokban – különösen az angolszász régiókban – elkülönítenek „igen ritka” („ultra rare”) betegségeket is, melyek gyakorisága kisebb, mint 1:10-50 000 (Schuller et al., 2015).

A ritka betegségek jelentős része súlyos, veleszületett, legtöbbször folyamatosan romló állapotot jelent. A háttérben leggyakrabban genetikai eltérés áll, ugyanakkor környezeti hatások is kóroki szerepet játszanak, illetve a legújabb kutatások nagy hangsúlyt fektetnek ezek együttes hatásának, a gén-környezet kölcsönhatásoknak. A jövőben talán ez utóbbi adhat egyfajta magyarázatot arra, hogy a tünetek súlyossága azonos betegség esetén is nagy változatosságot mutathat (Graham és Shaw, 2005). A teljesség igénye nélkül ide tartozik a genetikai betegségek többsége, számos enzimhiány, ismerünk ritka fertőző betegségeket, ritka autoimmun eredetű betegségeket és ritka daganat típusokat is. A tünetek többnyire már korai életkorban megjelennek, és a betegek 30%-a nem éli meg az 5 éves kort (EURORDIS, 2007). Az oki terápia az esetek többségében nem megoldott, a betegeknek rosszak az életkilátásaik, jelentősen alacsonyabb a várható élettartamuk. Sok esetben önellátásra képtelenek, folyamatos felügyeletet és ápolást igényelnek, így jelentős társadalmi terhek jelentkeznek mind az ellátórendszerben, mind pedig az ellátórendszeren kívül.

A betegségcsoport az alacsony betegszámok miatt sokáig nem került a figyelem – a kutatók, gyógyszergyártók, orvosok és döntéshozók figyelmének – középpontjába. A ritka előfordulás miatt az orvosok sem rendelkeznek kellő tapasztalattal a ritka betegségek terén, gyakran nem ismerjük a betegségek hátterét, kevés a minőségi információ, így az ellátás hiányos, a diagnózis gyakran késik. Nem alakultak ki egyértelmű betegutak, melyek megkönnyítenék az egészségügyi dolgozók munkáját és csökkentenék a felhasznált erőforrásokat. Azonban a molekuláris biológia és a DNS szekvenálás felgyorsulásával a diagnosztizálás és a betegellátás szempontjából paradigmaváltás küszöbén vagyunk (Baynam et al., 2017). Európa fejlett országaiban már számos sikeres szakértői központot hoztak létre, melyek hálózatba szervezése és nyilvántartásba vétele folyamatos. Magyarországon is léteznek nemzetközi mércével mérve is magas színvonalú ellátó központok, melyek részesei az európai szintű együttműködésnek. Számos nemzetközi kutatói adatbázis és társulás jött létre, ezek közül legjelentősebbek az ORPHANET, International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), European Union Committee of

Experts on Rare Diseases (EUCERD). Országoként megalakultak a ritka betegségek betegszervezetei, illetve 1997-ben ezek európai szintű képviselője az European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). Magyarországon a Ritka és Veleszületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége (RIROSZ) 2006 májusában alakult, nyolc alapító betegszervezet összefogásával. A Szövetség napjainkban mintegy 50 tagszervezetből és számos egyéni tagból áll, akik aktívan tevékenykednek a ritka betegségek területén (RIROSZ, 2018).

Jelenleg körülbelül 8 ezer ritka betegséget tartunk nyilván, így noha egyenként alacsony a prevalenciájuk, együttesen már komoly betegségterhet jelentenek. Az Európai Bizottság becslése szerint, az Európai Unióban mintegy 29 millió ember szenved valamilyen ritka betegségben, hazánkban ez a szám elérheti 800 ezer főt (European Commission, 2008, RIROSZ/b, 2011). Ez a felismerés vezette oda az európai döntéshozókat, hogy népegészségügyi prioritásként tekintsenek a területre. 2008–2011-es időszakban a közegészségügyre vonatkozó első közösségi cselekvési program támogatásra érdemesnek vélte a ritka betegségekre vonatkozó nemzeti tervek kifejlesztését. Ennek közösségi szintű koordinálását az EUROPLAN projekt keretében képzelte el, mely iránymutatásokkal és ajánlásokkal segítette a nemzetállamok illetékes szerveit. Az Európai Unió Tanácsa 2009-ben fogalmazta meg közösségi szintű ajánlásait a tagországok számára a ritka betegségekkel szembeni fellépésről (Európai Unió Tanácsa, 2009). Szükségesnek vélte országokénti Nemzeti Tervek kidolgozását legkésőbb 2013 végéig. Az EUROPLAN második hároméves programja szintén lezárult, mely az összes érintett közötti aktív információáramlást, illetve a Nemzeti Tervek megvalósulását kívánta segíteni. 2016 végén az Európai Unió életre hívta a betegségterületenként szerveződő 24 Európai Referencia Hálózatot (European Reference Networks), amelyek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a tudásmegosztásban, illetve a betegek megfelelő szakértőkhöz és terápiákhoz való hozzáféréseinek javításában.

Hazánkban a ritka betegségekkel szembeni összehangolt fellépést és a Ritka Betegségek Nemzeti Terv végrehajtását az Országos Tisztai Főorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkársága kezeli. Céljuk, hogy segítséget nyújtsanak a ritka betegségek diagnosztikájára, kezelésére, kutatására, a szakemberek és laikusok képzésére, az érintettek, valamint családjuk szociális támogatására irányuló szakpolitikai törekvésekhez és célkitűzésekhez. A nemzeti terv keretei között 2015 nyarán hivatalosan is kinevezésre

kerültek a Ritka Betegségek Szakértői Központjai(Pogány, 2017). Az Orphanet hazai adatbázisa szerint az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet 5. § (1) e) alapján az Emberi Erőforrások Minisztériuma az alábbi Nemzeti Ritka Betegségek Szakértői Központokat jelölte ki (Orphanet, 2017):

- Debreceni Egyetem Ritka Betegségek Szakértői Központ  
koordinátor: Dr. Pfliegler György
- Országos Onkológiai Intézet  
koordinátor: Dr. Nagy Péter
- Pécsi Tudományegyetem Ritka Betegségek Szakértői Központ  
koordinátor: Prof. Dr. Melegh Béla
- Semmelweis Egyetem Ritka Betegségek Szakértői Központ  
koordinátor: Prof. Dr. Molnár Mária Judit
- Szegedi Tudományegyetem Ritka Betegségek Szakértői Központ  
koordinátor: Prof. Dr. Széll Márta

A központok modern molekuláris genetikai, illetve biotechnológiák alkalmazásával kulcsszerepet játszanak a ritka kórképek diagnosztikájában és a betegségek gyógyításában. Genetikai tanácsadással segítik az egyes leletek értelmezését, a családtervezést, bizonyos betegségek és gyógyszer mellékhatások megelőzését. Az öt Ritka Betegségek Szakértői Központ mindegyike csatlakozott a 24 Európai Referencia Hálózat valamelyikéhez (Európai Bizottság, 2018a).

### *1.2.2 Árva gyógyszerek*

Az alacsony betegszámok eredményeként a ritka betegségek diagnosztizálására szolgáló eljárások, illetve a kezelésükre szolgáló gyógyszerek kifejlesztésének és forgalomba hozatalának – hagyományos szabályozói feltételek mellett – az átlagosnál magasabb költsége jellemzően nem térül meg az értékesítésből származó bevételből. Emiatt a gyógyszeriparnak korábban nem állt érdekében új innovatív technológiák, gyógyszerek kifejlesztése a ritka betegségek kezelésére. A ritka betegségek diagnosztizálására, megelőzésére és kezelésére szolgáló termékeket az angol szakirodalom „orphan medicinal products”-nak, a ritka betegségek kezelésére használt gyógyszereket pedig „orphan drugs”-nak, azaz „árva

gyógyszereknek” nevezi (European Commission, 2018b). Az „árva” jelző a terület elhanyagolt, gazdátlan helyzetére utal. Korábban, a hagyományos regisztrációs és befogadási feltételek mellett alig történt célzott gyógyszerfejlesztés ezen a területen. Az ok egyszerű, nagyon kevés a beteg és ebből kifolyólag 1) irreális elvárás nagy betegszámú randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat végezni, illetve 2) az alacsony betegszám mellett nem térülnek meg a gyártói beruházások vagy 3) a jelentősen megemelt ár mellett nem részesül közfinanszírozásban a gyógyszer.

Ugyanakkor társadalmi szempontból alapvető elvárás, hogy a ritka betegségekben szenvedő pácienseknek is hasonló minőségű ellátáshoz legyen hozzáférésük, mint más betegségben szenvedőknek. Kiemelten fontos ezért, hogy megfelelő szabályozást és ösztönzőket rendeljünk az „orphan” termékek kutatás-fejlesztése és forgalomba hozatala mellé.

A „ritka betegség”, illetve „árva gyógyszer” fogalom, az Amerikai Egyesült Államokból indult 1983-ban, amit követett az első törvényi szabályozás, az úgynevezett „Orphan Drug Act”, mely megteremtette a területen történő gyógyszerfejlesztések szabályozó környezetét (US Congress, 1983). A ritka betegségek gyógyszereinek kifejlesztésére szolgáló ösztönzők az Amerikai Egyesült Államokban 1983, Szingapúrban 1991, Japánban 1993, Ausztráliában 1997, az Európai Unióban pedig 2000 óta léteznek (Orphanet, 2018a). Az Európai Unió állásfoglalása szerint azon készítmények kaphatnak árva gyógyszer státuszt, melyek olyan életveszélyes, vagy súlyosan egészségkárosító kórokok kezelésére szolgálnak, melyek gyakorisága tízezer emberből legfeljebb öt megbetegedés, illetve az ennél gyakoribb, de életveszélyes, nagymértékű egészségkárosodást okozó, súlyos és krónikus betegségek kezelésére szánt gyógyszerek, melyek ösztönzők nélkül nem kerülnének forgalomba. Mindkét esetben csak akkor, ha nem létezik a Közösségben hivatalosan engedélyezett, megfelelő módszer a kérdéses betegség kezelésére, vagy, ha ilyen módszer létezik is, akkor az új gyógyszer jelentős kedvező hatást gyakorol majd a betegségben szenvedőkre. Az ösztönzők részletesebb bemutatását lásd a 1.2.5 fejezetben. Az Egyesült Államok és az Európai Unió szabályozásának összehasonlítását az 1. táblázat foglalja össze.



1. táblázat Az Egyesült Államok és az Európai Unió ösztönző rendszerének összehasonlítása

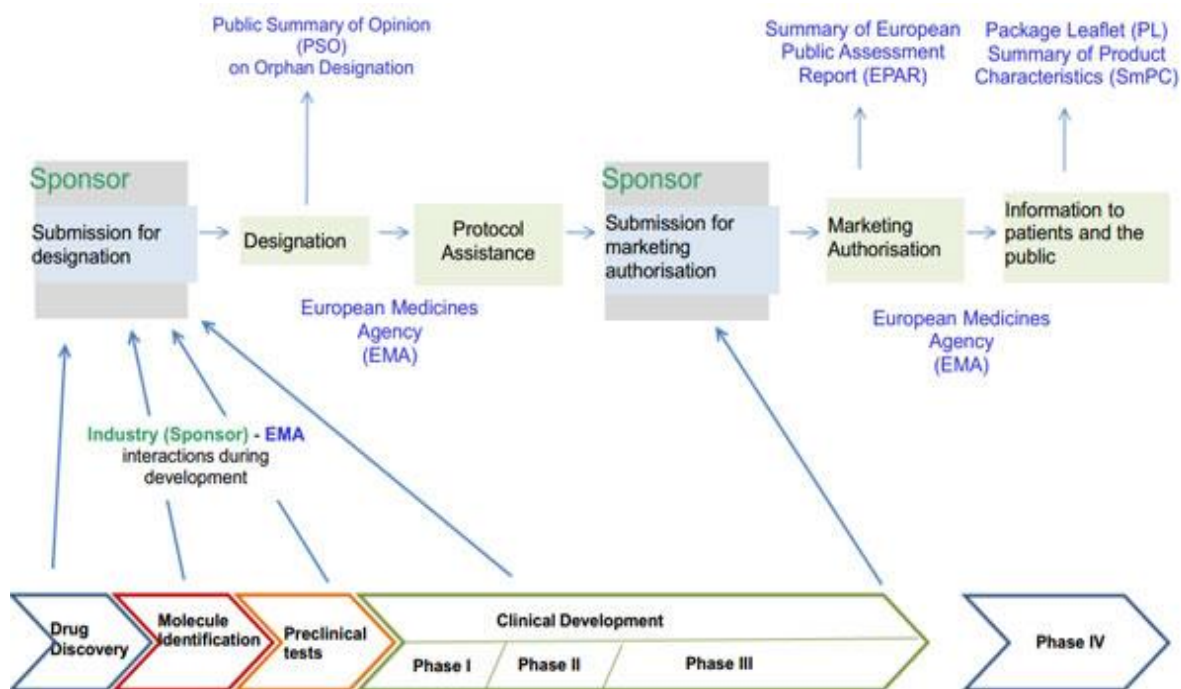
	USA	EU
Jogszabályi háttér	1983 - Orphan Drug Act (a Szövetségi Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Törvény módosítása)	2000 – Az Európai Parlament és a Tanács 141/2000/EK rendelete a ritka betegségek gyógyszereiről
Prevalencia küszöb	<200 000 beteg az USA-ban (<7.5 beteg /10 000 lakos)	<5 beteg /10 000 lakos
Árva gyógyszer minősítés feltétele	Ritka betegség gyógyszere, vagy a kutatási és fejlesztési költségek nem térülnek meg 7 év alatt	Ritka betegség gyógyszere, vagy a termék valószínűleg nem kerülne kifejlesztésre ösztönzők nélkül, vagy az új készítmény jelentős hozzáadott előnyökkel bír
Termékek, melyek árva gyógyszer minősítést kaphatnak	Gyógyszerek és biológiai készítmények (beleértve a vakcinákat és in-vivo diagnosztikai eszközöket)	Gyógyszerek és biológiai készítmények (beleértve a vakcinákat és in-vivo diagnosztikai eszközöket)
Fontosabb ösztönzők	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piaci kizárólagosság (7 év);</li> <li>• Hatósági eljárási díjak elengedése;</li> <li>• Adójóváírás a klinikai kutatások után;</li> <li>• Közvetlen támogatás a klinikai kutatásokhoz;</li> <li>• Protokoll asszisztencia;</li> <li>• Gyorsított eljárásrend a regisztrációnál;</li> <li>• Orvostechikai eszközök és az orvosi élelmiszerek kutatási támogatása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piaci kizárólagosság (10 év);</li> <li>• Hatósági eljárási díjak csökkentése vagy elengedése;</li> <li>• Hozzáférs Uniós szintű központosított eljárásokhoz;</li> <li>• Protokoll asszisztencia;</li> <li>• Tagállami ösztönzők a ritka betegségek gyógyszereinek fejlesztésére</li> </ul>

Forrás: (Stolk et al., 2006)

Az Európai Unióban az árva gyógyszer minősítés kiadása és a forgalomba hozatali eljárás központosított. A gyártó az Európai Gyógyszerügynökségnél (EMA) kérvényezi a minősítés megadását, innentől a termék élvezi az 1. táblázatban feltüntetett előnyöket. A gyártó és az engedélyező hatóság a fejlesztés során kapcsolatban van, az EMA úgynevezett protokoll asszisztencia keretében segítséget nyújt a klinikai vizsgálatok tervezésében (EMA, 2018). A klinikai fejlesztési folyamat végén a gyártó forgalomba hozatali beadványt készít, amit az EMA bírál el és az Európai Unióra kiterjedő forgalmazási engedélyt állít ki az árva

gyógyszerre vonatkozóan. A protokoll asszisztencia a gyártók számára fontos, hiszen ha az előzetesen egyeztetett klinikai vizsgálatokat lefolytatja a gyártó, úgy a hatóság utólag nem fogja a nem megfelelő vizsgálati elrendezésre vagy elégtelen tudományos bizonyítékokra hivatkozva visszautasítani a forgalomba hozatali beadványt. Az árva gyógyszerek forgalomba hozatalának folyamatát az Európai Unióban az 1. ábra foglalja össze.

1. ábra Az árva gyógyszer szabályozás az Európai Unióban



(Forrás: <https://i1.wp.com/www.eurordis.org/sites/default/files/orphandrugregulatoryprocess.jpg>)

Az Európai Unióban a forgalomba hozatali eljárás centralizált, ugyanakkor az árva gyógyszerek egészségügyi technológiaértékelését a tagállamok végzik és a készítmények finanszírozása szintén a tagállamok egészségügyi költségvetését terheli.

### 1.2.3 Egészségügyi technológiaértékelés és támogatáspolitikai döntések

Az egészségpolitikai döntéshozók számos szempontot mérlegelnek, amikor egy gyógyító-megelőző eljárás (egészségügyi technológia) számukra még elfogadható áráról határoznak. Az egészségügyi közgazdászok és döntéselőkészítő szakemberek az egészségügyi technológiaértékelés eszköztárát hívják segítségül a kérdés

megválaszolásához. Az alábbiakban az eszköztárat a magyarországi szabályozási környezet mentén mutatom be.

Az értékelés során az egyes eljárások alkalmazásának, illetve támogatásának a rövid és hosszú távú következményeit elemzik. Az értékelés egy rendszerezett módszertan szerint készül, és specifikus orvosszakmai szempontoktól (hatásosság) széles körű társadalmi-gazdasági nézőpontokig (mértányosság, költséghatékonyság) terjed. Alapvető célja az egészségügyi döntéshozók (pl. szolgáltatásvásárlók) támogatása (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017). A felmerülő legfontosabb kérdéseket és az egészségügyi technológiaértékelés összetevőit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat Egy új egészségügyi technológia vizsgálata estén felmerülő kérdések és a hozzájuk kapcsolódó technológiaértékelési szempontok

<b>Az (egészségügyi) beavatkozásra vonatkozó kérdések:</b>	<b>Egészségügyi technológiaértékelés összetevői:</b>
<b>Népegészségügyi szempontból meghatározott prioritásra irányul?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• betegségteher / egészségügyi szükséglet</li> <li>• népegészségügyi szükséglet</li> </ul>
<b>Eredményez-e egészség-nyereséget (túlélés vagy életminőség javulás) a beteg részére?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinikai vizsgálatok eredménye</li> <li>• egészségnyereség a valós életben</li> <li>• betegek alcsoportjai</li> </ul>
<b>A többlet egészségnyereséget elfogadható áron (értsd többletköltséggel) nyújtja-e?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• költséghatékonyság</li> </ul>
<b>Van-e az eljárásra elegendő pénz?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• költségvetési hatás</li> <li>• támogatott indikáción túli alkalmazás kockázata</li> </ul>
<b>Van-e elegendő kapacitás / infrastruktúra az eljárás alkalmazásához?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• egészségügyi infrastruktúra szükséglet</li> <li>• kapacitástervezés</li> </ul>
<b>Biztosítható-e az egyenlő hozzáférés?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• méltányosság</li> </ul>

A táblázat a szerző saját szerkesztése Kaló és társainak munkája alapján (Kaló et al., 2009)

Az egyes kritériumokat egymástól függetlenül szükséges vizsgálni. A gyakorlatban a különböző szempontokkal kapcsolatos bizonyítékok bemutatása a gyógyszer gyártójának felelőssége, azokat egy a módszertannak megfelelő beadványban részletezi. A következőkben röviden bemutatom a technológiaértékelés egyes összetevőit.

#### *Betegségteher és egészségügyi szükséglet*

A betegségteher és egészségügyi szükséglet elemzése során szükséges bemutatni az elemezni kívánt gyógyító-megelőző eljárás indikációjának megfelelő betegcsoport demográfiai, epidemiológiai, esetleg társadalmi és gazdasági helyzetét. A beadványnak tartalmaznia kell a betegség lefolyásának, kimenetelének és epidemiológiai adatainak ismertetését, továbbá, az új terápia szempontjából releváns indikációban jelenleg rutinszerűen alkalmazott kezelések összefoglalását. A terápiás gyakorlat bemutatása ideálisan az illetékes orvosszakma, vagy az illetékes szakmai kollégium által alátámasztva történik. Fontos bemutatni, hogy az adott betegségterületen vagy indikációban elérhető-e terápiás alternatíva, vagy fellelhető-e kielégítetlen egészségügyi szükséglet (Emberi Erőforrások Minisztériuma és Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2017).

#### *Népegészségügyi szükséglet*

A népegészségügyi prioritásokhoz való illeszkedés vizsgálata során mérlegelni kell, hogy az új terápia elősegíti-e az egészségpolitikai irányelvek, illetve nemzeti programok valamelyikében megfogalmazott népegészségügyi célok megvalósítását. Ideális esetben az új eljárás illeszkedik a szakmapolitikai prioritásokhoz, szakmai irányelvekhez. (Kaló et al., 2009)

#### *Hatásosság és eredményesség*

Egy új gyógyszer hatásosságát a klinikai vizsgálatok eredményei hivatottak bizonyítani. Hagyományos készítmények esetén a regisztrációs hatóságok igen komoly követelményeket támasztanak a gyártókkal szemben a megfelelő bizonyító erejű adatok előállítására. Ahol ez nem ütközik etikai akadályokba, ott általánosan elvárt a randomizált, kontrollált, kettős-vak klinikai vizsgálati elrendezés, magas betegszámok és szofisztikált módszertani háttér (EMMI, 2013). Ugyanakkor, a klinikai vizsgálatokban, „optimális” körülmények között elért hatásosság nem minden esetben egyezik meg a valós terápiás gyakorlat körülményei között elért eredményességgel. A finanszírozási döntéshozóknak az

adott egészségügyi technológia valós körülmények közötti hatását kell figyelembe venniük, ezért az elemzéskor arra kell törekedni, hogy a való életben elérhető (hosszú távú) klinikai eredményeket (eredményesség), nem pedig kontrollált klinikai vizsgálatok során megállapított hatásosságot értékeljük (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017).

### *Betegpopuláció alcsoportjainak vizsgálata*

Alcsoportelemzés akkor indokolt, ha a meghatározott betegalcsoportban (pl. magas kockázatú betegek) az elérhető egészségnyereség, illetve költséghatékonyság számottevően eltérő. Az értékelés során figyelembe kell venni az egyes alcsoportokban mutatott eredményeket és vizsgálni kell, hogy az adott áron az minden egyes alcsoportban befogadásra kerüljön-e az eljárás. Az alcsoportelemzések segítik a szolgáltatásvásárlót abban, hogy hatékonyan használhassa fel a rendelkezésre álló véges forrásokat, illetve a hatékony felhasználásra ösztönző finanszírozási szabályokat alkothasson (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017).

### *Költségvetési hatás*

A költségvetési hatás elemzés célja a pénzügyi következmények becslése pozitív finanszírozói döntés esetén. Az elemzés mindig az adott rendszerben, adott költségvetési korlátok és feltételek mellett kell, hogy történjen. Az új eljárás bevezetésével alapvetően változhat a szolgáltatások igénybevétele, átalakulhatnak a betegutak, ezzel együtt változnak a finanszírozói költségek. A régi és új helyzet összehasonlítása lehetőséget nyújt a költségvetés tervezésére, pénzügyi tervek és előrejelzések kidolgozására, valamint a finanszírozási struktúrák, ösztönzők finomhangolására (Kaló et al., 2010).

### *Költséghatékonyság*

A költséghatékonysági kritérium a társadalom egyik legfontosabb preferenciájának, az erőforrások hatékony felhasználásnak alappillére. A mértékegysége az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER), mely az új terápia komparátor eljáráshoz viszonyított plusz költségének és egészség-nyereség többletének hányadosa (Kaló et al., 2009). Az elemzéssel megteremtjük a lehetőséget a különböző terápiás eljárások hatékonyságának közvetett összehasonlítására is. Amennyiben az ICER az adott társadalom költséghatékonysági

küszöbértéke alatt marad, úgy azt mondjuk, hogy költséghatékony az adott új terápiás eljárás. A küszöbérték a társadalmi preferenciákat kívánja kifejezni, azt, hogy mennyit vagyunk hajlandók maximálisan fizetni egy egységnyi egészségnyereségért. Magyarországon az Emberi Erőforrások Minisztérium és az Egészségügyi Szakmai Kollégium által 2017-ben kiadott Egészségügyi Szakmai Irányelv szerint nem tekintjük költséghatékonnak azt az eljárást, mely az egy főre jutó bruttó hazai össztermék (GDP) legutolsó, Központi Statisztikai Hivatal adatbázisában elérhető hazai adatának háromszorosánál nagyobb inkrementális költséghatékonysági rátával (Ft/QALY) bír (Emberi Erőforrások Minisztériuma és Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2017).

#### *Egészségügyi szolgáltatás-szükséglet*

Az egészségügyi szolgáltatás-szükséglet meghatározása magában foglalja a betegek eloszlásának vizsgálatát, a szükséges humán erőforrás és kapacitások feltérképezését, illetve az új egészségügyi technológia implementációjához szükséges mindennemű egyéb befektetést (Kaló et al., 2009).

#### *Méltányossági szempontok*

Az értékelés során fontos vizsgálni az új egészségügyi szolgáltatás, gyógyító-megelőző eljárás befogadásának és finanszírozási módjának (feltételeinek) hatását az igazságosságra és méltányosságra az egészségügyben. Ebbe beletartozik a hozzáférési esélyegyenlőség, elérhetőség, egyenlőtlenségek az egészségügyi szolgáltatások igénybevételeiben, illetve az egyenlőtlenségek az egészségi állapotban (Emberi Erőforrások Minisztériuma és Egészségügyi Szakmai Kollégium, 2017). A költséghatékonysági elemzések során közömbös, hogy az egészségnyereség kinél keletkezik. A valóságban ez nyilvánvalóan nincs így, ugyanis számos esetben elmondhatjuk, hogy közpénzekből támogatunk bizonyosan nem költséghatékony eljárásokat. Ennek oka döntően a méltányossági szempontok figyelembevétele. Számos koncepció létezik, melyek eltérően definiálják, hogy mit tekintünk az erőforrások méltányos elosztásának (Gulácsi, 2012). Fontos meghatározni, ha a gyógyító-megelőző ellátás költséghatékonysága jelentősen eltér az átlagostól egyes meghatározott társadalmi-gazdasági csoport (betegcsoport) vagy régió esetében. Azonban, ha az adott betegcsoport egyben hátrányos helyzetű társadalmi csoport is, úgy a támogatás indokoltta válhat.

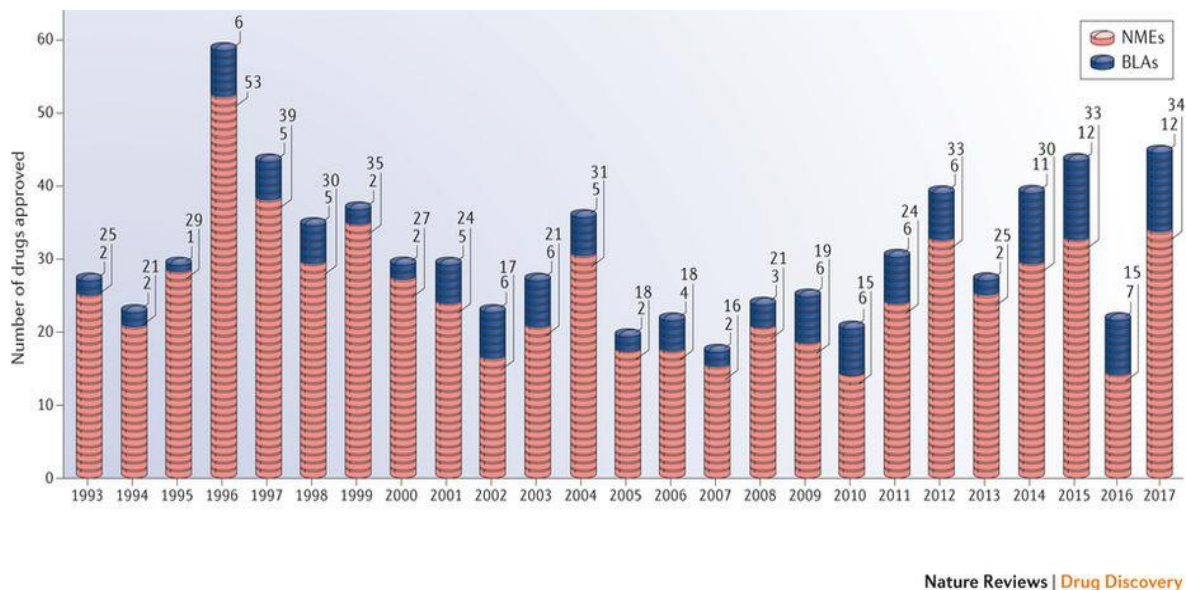
#### *1.2.4 Gyógyszergyártók forrásallokációs döntései - A nichebuster stratégia*

A gyógyszeripar kiemelten innováció orientált ágazat, ahol folyamatos és jelentős befektetések szükségesek, melyek megtérülési ideje hosszú, kockázata pedig jelentős. Az összes iparág közül itt az egyik legmagasabb a kutatás-fejlesztésre fordított kiadások aránya a nettó árbevételhez viszonyítva (European Commission, 2016). Ennek egyik oka, hogy csak minden 5-10 ezredik gyógyszer-jelöltből lesz regisztrált készítmény, a sikerhez pedig óriási erőforrásokra van szükség (EFPIA, 2018a). A 2000-es évekig a gyógyszergyártók részéről általános volt a „blockbuster” termékekre koncentráló kutatás-fejlesztési stratégia. „Blockbusternek” nevezünk minden olyan készítményt, mely éves forgalma meghaladja az 1 milliárd USA dollárt. Ez az üzleti modell a nagy populációt érintő, gyakori betegségekre koncentrált (pl. kardiovaszkuláris megbetegedések). Itt viszonylag kis piaci részesedés is „blockbuster” státuszt jelentett, ami együtt járt a fejlesztési költségek biztos megtérülésével és jelentős nyereség realizálásával (Kaló, 2010). Fontos megjegyezni, hogy egy forgalomba hozott gyógyszernek fedeznie kell saját fejlesztésének és a számos sikertelen fejlesztés költségét is.

A fejlesztési költségek 30 év alatt egy nagyságrendet nőttek (DiMasi és Grabowski, 2007). 2011-ben az egy új regisztrált készítményre eső költség meghaladta az 1,5 milliárd USA dollárt (Mestre-Ferrandiz et al., 2012). Ennek legfontosabb oka, hogy az új gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatos elvárások nőttek, a klinikai vizsgálatokba nagy számú beteg bevonása általános követelménnyé vált. A klinikai vizsgálatok komplikáltsága fokozódott, és az egészség-gazdaságtani adatok gyűjtése is szükségszerűvé vált. Számos területen már rendelkezünk hatékony terápiával, így a vizsgálatokban a már meglévő készítmény a kontroll terápia, ennek megfelelően a többlet egészségnyereség kimutatásához a betegszám további emelése szükséges. Ez azért hangsúlyozandó, mert egy hatóanyag fejlesztési költségeinek hozzávetőlegesen 50%-a a klinikai vizsgálatok során merül fel (EFPIA, 2018b). A nagy betegszámú területeken, a korábbi évtizedek sikeres fejlesztéseinek köszönhetően, a piac már telítettséget mutat, ráadásul egyre nagyobb számban jelennek meg az olcsó generikus készítmények. Ennek eredménye, hogy innovatív készítményeket ezeken a terápiás területeken már kevésbé éri meg fejleszteni, ugyanis az elérhető csekély egészségnyereség többlet és az ehhez kapcsolódó alacsonyabb gyógyszerár már nem vonzó a piaci szereplők számára. Szélsőséges esetben a fejlesztéssel járó költségek kitermelése sem lehetséges. Az

utóbbi évtizedekben a hagyományos területeken az új készítmények bevezetése összességében mind nehezebbé vált, a korábban kiemelkedő profitabilitás mára csökkenő tendenciát mutat. A 2. ábrán látható, hogy a 90-es évekhez viszonyítva az újonnan bevezetett készítmények száma a 2000-es években enyhén csökkenő trendet mutatott, azonban 2010 után ismét növekedő pályára állt (Mullard, 2018).

2. ábra Az FDA által regisztrált új hatóanyagok (New molecular entities (NMEs) and Biologics License Applications (BLAs)) száma 1993-tól 2017-ig (Forrás: Mullard, 2018)



A gyógyszergyártók ezért olyan piacok felé fordultak, ahol nagyobb hozzáadott értéket lehet előállítani, gyengébb a verseny, ezáltal a kockázatok kisebbek. A gyártók ezen stratégiáját nevezzük „niche” K+F stratégiának. A „nichebuster” gyógyszerekre jellemző, hogy nem tömegpiaci igényeket elégítenek ki, hanem olyan szűk betegcsoportok kezelésére alkalmasak, ahol nagy kielégítetlen egészségügyi szükséglet jelentkezik, és ahol nem áll rendelkezésre megbízható, eredményes és biztonságos terápiás megoldás (Kaló, 2011). Ezek lehetnek nagyobb betegségterületek speciális – még terápiarezisztens – változatai (salami slicing = felszeletelés), példaképpen említhetünk egy meghatározott genetikai mutáció talaján kialakuló eddig rosszul kezelhető tumoros betegséget, de ide tartoznak olyan betegségek, ahol eddig még nem történt fejlesztés, például a ritka betegségek területe. Ezen termékek fejlesztésének nagy lökést adtak az utóbbi évtizedek sikeres genetikai, genomikai kutatási és a diagnosztikai technológiák robbanásszerű fejlődése és elterjedése. A genetikai talajon kialakuló betegségek hátterének felderítésében abszolút mérföldkönek számított a



teljes humán genom feltérképezése a Humán Genom Projekt keretében (BERIS, 2015). A „nichebuster” K+F stratégia fókuszában a célzott, főként biológiai terápiák, illetve a személyre szabott kezelések állnak. Ezek lényege, hogy elsősorban nem a tünetekre koncentrálnak, hanem az egyes egyének genetikai profiljára, illetve a gének talaján kialakuló molekulaszintű eltérésekre. Ezáltal egyrészt sokkal pontosabban eldönthető, hogy valakinél az adott gyógyszer hatásos lesz-e vagy sem, másrészt egy genetikai eltérés több betegségben is szerepet játszhat, így a gyógyszer indikációs köre bővíthet. Továbbá, az egyén genetikai profilját már a betegség kialakulása előtt is megismerhetjük, ami korai, de akár megelőző terápiát is lehetővé tesz, ez pedig jelentős egészségnyereséget jelent a páciensnek és hosszabb forgalmazási időt a gyártónak. Ezen túl létezhetnek a gyakori betegségeknek is olyan terápiarezisztens alcsoportjai, ahol célzott gyógyszerek eredményes megoldást jelenthetnek. A paradigmaváltás már elkezdődött, nem tünetekben és egy bizonyos betegségben gondolkozunk, hanem ezek alcsoportjaiban, ahol különböző génváltozatok alakítják ki a nagyon hasonló tüneteket, de ezeket mégis eltérően kezeljük (Hamburg és Collins, 2010). Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a személyre szabott kezeléshez mindenkor hozzátartozik az a holisztikus szemlélet, mely figyelembe veszi a beteg szociális viszonyait, társbetegségeit, korát és preferenciáit a gyógyítás során.

A „nichebuster” termékek tehát jellemzően kis betegpopulációt céloznak, ahol a várható összesített árbevétel alacsonyabb, mint a „blockbuster” termékek esetén. Mégis számos tényező szól az előbbi stratégia mellett és számos ösztönző támogatja ezen termékek fejlesztését. A „nichebuster” stratégia fókuszában álló betegcsoportoknál jellemzően nagy a kielégítetlen egészségügyi szükséglet, továbbá gyakran olyan súlyos és népegészségügyi szempontból fontos területekről beszélünk, mint a daganatos megbetegedések. Ennek következtében a finanszírozó magasabb árat hajlandó fizetni a terápiáért, máshogy fogalmazva a betegek számára a gyógyszer által generált minőségi életévekért (QALY). Gyártói szempontból a prémium ár bizonyos szinten képes ellensúlyozni az alacsony értékesítési volument, ráadásul a kis piacon jelentkező versenyhelyzet hiánya és a magas kielégítetlen egészségügyi szükséglet miatt a forgalmazás költségei (ld. orvoslátogatói hálózat és széleskörű marketing kampányok szükségtelensége) alacsonyak.

Fejlesztés szempontjából elmondhatjuk, hogy a klinikai vizsgálatokba kevesebb beteget vonnak be, akik követéséhez kisebb stábra, kevesebb erőforrásra van szükség, tehát

összességében alacsonyabb költségekkel számolhatunk. A „nichebuster” termékek között nagy arányban találunk biológiai hatóanyagokat, melyek életsiklusa elnyújtott a hagyományos gyógyszerekhez képest. Ennek oka egyrészt, hogy a biológiailag hasonló (biosimilar) anyagok piaci bevezetése a generikus gyógyszerekhez képest nehezített, továbbá a betegeket a biohasonló készítmények megjelenése után is gyakran a bevált, eredeti terápián tartják, félve az eltérő eredményességtől és a mellékhatásoktól.

Értékesítésnél azt látjuk, hogy a piaci niche-t elsőként betöltő készítmény lesz sikeres, ez a hagyományos gyógyszerek esetén nem mindig van így. A „nichebuster” termékeknél célzottabb és olcsóbb marketingstratégiával számolhatunk, a betegcentrumok könnyen elérhetőek, illetve a betegek gyakran maguk is keresik a lehetséges terápiás megoldásokat.

#### *1.2.5 Árva gyógyszerek fejlesztésének ösztönzői*

Az árva gyógyszerek fejlesztésének logikája magán hordozza a „nichebuster” stratégia sajátosságait, ugyanakkor számos ponton további előnyöket is azonosíthatunk. Az ösztönzőket négy csoportba oszthatjuk. Az első csoportba közvetlenül a kutatás-fejlesztéshez, a másodikba a regisztrációhoz, a harmadikba a közfinanszírozói befogadáshoz, míg a negyedikbe az értékesítési tevékenységhez kapcsolódó ösztönzők tartoznak.

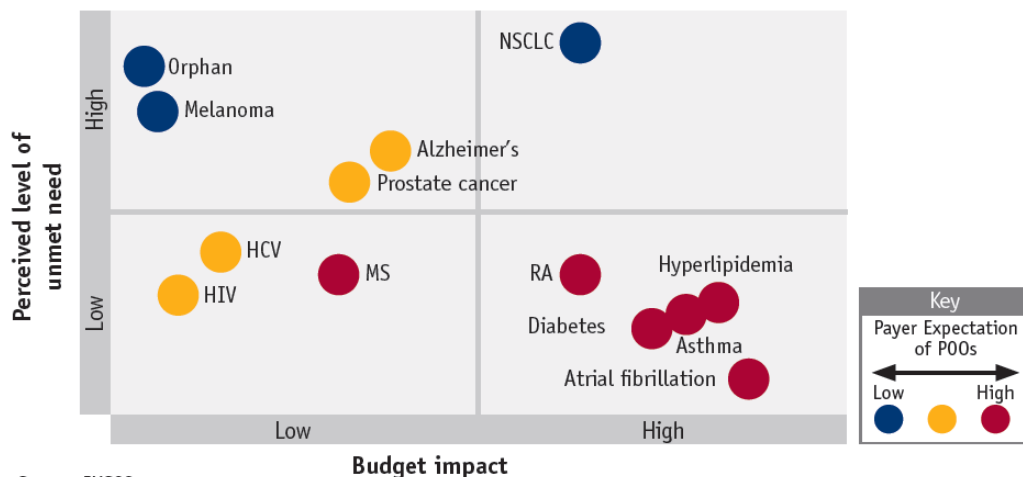
Szabályozói oldalról a gyártók jelentős támogatást kapnak „orphan” termékek fejlesztése esetén adókedvezmények és K+F támogatások keretében. Ezentúl a fejlesztéseket nagyban segítik az állami forrásokból finanszírozott nemzeti és nemzetközi betegregiszterek. Következő lépésben a gyógyszer-regisztrációs hatóságok szintén alacsonyabb díjazást kérnek vagy akár költségmentesen elvégzik a forgalomba hozatali engedély kiadását árva gyógyszerek esetén. A hatóságok szakértői támogatást nyújtanak a kutatástervezéshez is, mely a klinikai vizsgálat tervezését, a megfelelő tudományos bizonyítékok előállítását segíti (Seoane-Vazquez et al., 2008). A legtöbb esetben - a klinikai vizsgálatok megkezdése előtt - a gyártó és a regisztrációs hatóság konzultációja során dől el, hogy milyen tudományos bizonyítékok mellett történhet meg a regisztráció. Ezt nevezzük protokoll asszisztenciának, mely jelentősen növeli az eredményes fejlesztés esélyét (Seoane-Vazquez et al., 2008). A szabályozói oldal gyorsított regisztrációs folyamattal is segíti az „orphan” termékek fejlesztését, annak érdekében, hogy mihamarabb hozzáférhetővé váljon egy új termék.

Továbbá, a hagyományos gyógyszerekhez képest általában „gyengébb” tudományos bizonyítékok mellett is megtörténik a forgalomba hozatali engedély kiadása (Seoane-Vazquez et al., 2008, Stolk et al., 2006).

A felsorolt ösztönzők közül kiemelkedik a fent leírt könnyített és gyorsított regisztráció. Meekings és társai (2012) által végzett elemzések megmutatták, hogy a Fázis II. vizsgálatról a forgalomba hozatali engedélyig „orphan” készítmény esetében átlagosan 3,9 év telik el, szemben a „nem orphan” készítmények 5,4 évével. Az adatok szerint tehát az „árva” készítmények esetén 1,5 évvel hosszabb idő áll rendelkezésre a fejlesztésükre fordított összegek megtérülésére. Továbbá a rövidebb klinikai vizsgálati fázis miatt feltételezhetjük, hogy az itt felmerülő költségek is jelentősen alacsonyabbak „árva” készítmények esetén (Meekings et al., 2012).

Mint láthatjuk, a szabályozó számos területen pozitív megkülönböztetéssel él az „orphan” készítmények kutatás-fejlesztése során, ami lehetőséget teremt a gyártók költségeinek csökkentésére (Stolk et al., 2006).

Az ösztönzők további csoportja a finanszírozói befogadáshoz és az értékesítési tevékenységhez kötődik. Elsőként hangsúlyozandó, hogy a finanszírozó szintén rugalmasabb a befogadási kritériumok meghatározásakor, mint hagyományos készítmények esetén. IMS Consulting Group 2012-es tanulmánya megállapítja, hogy a finanszírozó által támasztott követelmények összefüggésben vannak az adott terület költségvetési hatásával, illetve a mutatók kielégítetlen egészségügyi szükséglettel. Az 3. ábrán a kék ponttal jelölt „orphan” készítményeknél alacsony költségvetési hatással, illetve nagy kielégítetlen egészségügyi szükséglettel találkozunk, ennek megfelelően finanszírozó követelményei enyhébbek a készítmények hatásosságát bizonyító adatokkal szemben (POO) (Benoff et al., 2012).



3. ábra A finanszírozó klinikai bizonyítékokkal szembeni elvárásai (POO: patient oriented outcome)(Benoff et al., 2012)

Az „orphan” gyógyszerek esetében a költséghatékonysági kritérium jellemzően nem szigorú szempont. Ennek oka, hogy nehezen volna indokolható, hogy a ritka betegségben szenvedő, hátrányos helyzetű betegek érdekében a regisztrációs hatóságok könnyítik a regisztráció feltételeit, ugyanakkor a finanszírozók az elégtelen klinikai és/vagy költséghatékonysági bizonyítékokra hivatkozva elutasítják a gyógyszer támogatási kérelmét.

Az árva gyógyszerek gyártóit az Európai Unión belül a központi szabályozás alapján 10 éves kizárólagos piaci forgalmazási engedély illeti meg, ez az időszak az Egyesült Államokban 7 év. A kizárólagos engedély a szabadalmi védettséghez hasonló erősségű, lényege, hogy a regisztrációs hatóságok nem fogadhatnak el más forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet ugyanarra a terápiás felhasználási területre, egy hasonló hatásosságú gyógyszer tekintetében. A szabályozás célja az elsőként megjelenő készítmény piacának biztosítása a gyártók számára. Ennek hatása azonban kevésbé jelentős, mert valódi előnyt csak a szabadalmi védettségüket elvesztett készítmények számára jelent (Sarpawari et al., 2018).

Kiemelendő, hogy a rövidebb klinikai vizsgálati idő, illetve a gyorsított regisztrációs folyamat eredményeként az „árva” készítmények korábban forgalomba kerülhetnek, mint hagyományos társaik. Akár évekkel is meghosszabbodhat a szabadalom lejártáig rendelkezésre álló idő, ez pedig jelentősen segíti a befektetések megtérülését.

A marketingköltségek alacsonyak, hiszen a jelentős kielégítetlen egészségügyi szükséglet miatt a betegek sokszor maguk keresik az elérhető terápiákat, illetve a kevés számú szakértő vagy szakértői központ könnyen célozható a marketingtevékenység által. A piaci penetráció ennek következtében sokkal gyorsabb lehet, mint hagyományos készítmények esetén, azaz a termék már a bevezetése után nem sokkal jelentős árbevételt generálhat relatíve alacsony költségek mellett.

Potenciálisan további – akár „orphan” – indikációs területek megtalálására van esély eltérő betegségek, de hasonló genetikai háttér esetén, ez pedig az árbevétel többszörös emelkedését okozhatja. Egy átfogó amerikai tanulmányban a 86 vizsgált készítmény közül 13-nak volt egynél több „orphan” indikációja. Ezek közül pedig hat készítmény a globálisan 10 legnagyobb árbevételt generáló árva gyógyszer között volt (Thomson Reuters, 2012).

Kijelenthetjük, hogy a finanszírozók árva gyógyszerekkel szembeni gyenge árkontrollja önálló ösztönzőként is megjelenik. A finanszírozó méltányossági és számos később részletezendő szempont miatt kiugróan magas árat is hajlandó fizetni az „árva” készítményekért, ezzel jelentősen javítva a területen történő fejlesztések jövedelmezőségét.

Az árva gyógyszerek fejlesztésének ösztönzőit és előnyeit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat Az árva gyógyszerek fejlesztésének ösztönzői és előnyei különböző fázisokban

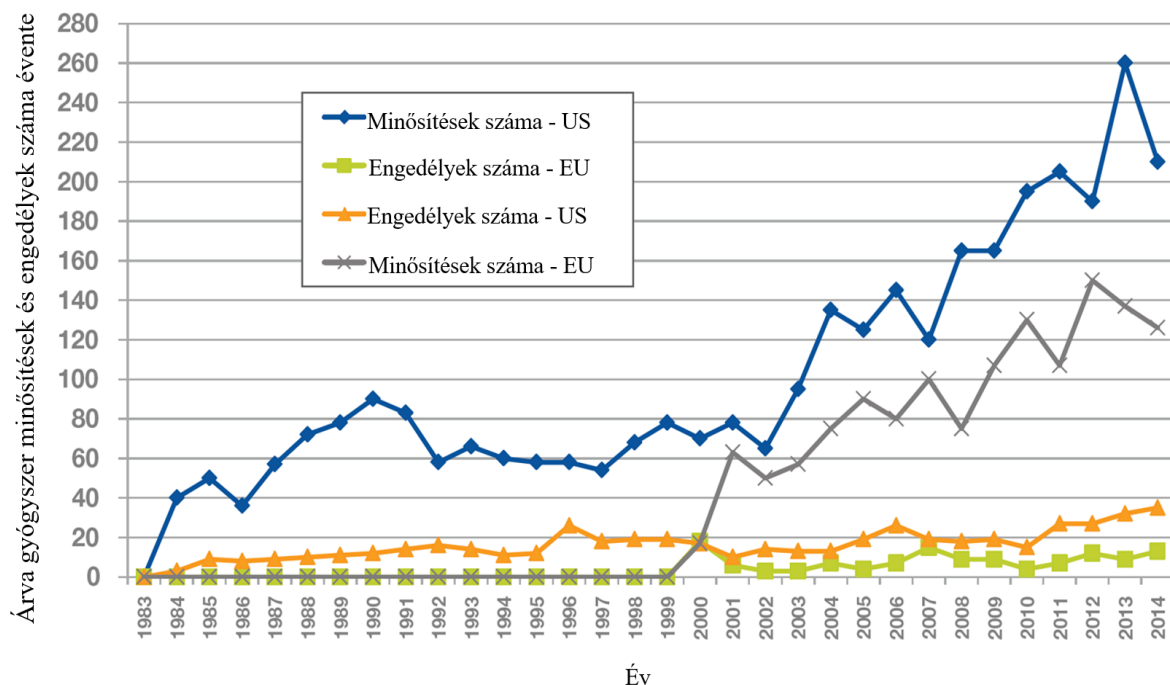
Kutatás fejlesztés	Forgalomba hozatali eljárás	Finanszírozói befogadás	Értékesítés
<ul style="list-style-type: none"> <li>• K+F támogatások</li> <li>• Betegregiszterek finanszírozása</li> <li>• Rövidebb K+F fázis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kedvezményes regisztráció</li> <li>• Gyorsított regisztráció</li> <li>• Protokoll asszisztencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alacsonyabb követelmények a hatásossági bizonyítékokkal szemben</li> <li>• Költséghatékonysági kritérium figyelmen kívül hagyása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alacsonyabb marketingköltségek, gyorsabb penetráció</li> <li>• Potenciálisan új indikációs területek</li> <li>• Hosszabb piaci kizárólagosság</li> <li>• Finanszírozók gyenge árkontrollja</li> </ul>

A számos előny mellett, a kutatás-fejlesztési folyamat során több probléma is felmerül. A klinikai vizsgálatokhoz nehéz betegeket találni. A hagyományos betegadatbázisokon alapuló módszer sokszor nem alkalmazható, mert a beválogatási kritériumhoz tartozó adatokat nem rögzítik a kartonokon. A vizsgálatok tervezésénél számos logisztikai probléma is felmerül. A betegek térben elszórtan helyezkednek el, kevés az információ magáról a betegségről és annak gyakoriságáról, ami nehezíti a klinikai vizsgálatok tervezését. A ritka betegségek klinikai vizsgálataiban az egyik legnagyobb problémát a vizsgálatot végző klinikusok azonosítása és felkészítésük jelenti, mivel általában az egy-egy területen mozgó specialistáknak nincs kellő tapasztalatuk a klinikai vizsgálatok területén. Mindezek eredménye, hogy a felmerülő költségek tervezése és előrejelzése nagy kihívást jelent (Premier Research, 2013). Gyártástechnológiai nehézséget okoz, hogy bizonyos esetekben többféle, kis mennyiségű biológiai hatóanyag előállítására van szükség, melyek fajlagos gyártási költsége magasabb, mint a nem árva gyógyszereké.

#### *1.2.6 Árva gyógyszerek piaca*

Az árva gyógyszerek fejlesztése mellé rendelt ösztönzőknek és a piaci viszonyok alakulásának köszönhetően az innovatív gyógyszergyártók ma már kiemelt szerepet szentelnek a ritka betegségek kezelésére szolgáló „orphan” készítmények fejlesztésének. Az utóbbi két évtizedben új lendületet kapott ezen gyógyszerek fejlesztése és jelentősen nőtt az „orphan” minősítéssel rendelkező készítmények száma. A nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy az árva gyógyszer minősítéssel, illetve forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek száma különösen 2000 után indult dinamikus növekedésnek. Egyre több ritka betegségben létezik célzott regisztrált készítmény a betegek számára. A 4. ábra az Egyesült Államokban és az Európai Unióban kiadott árva gyógyszer minősítések és engedélyek számát mutatja 1983-tól 2014-ig.

4. ábra Az Egyesült Államokban és az Európai Unióban kiadott árva gyógyszer minősítések és engedélyek száma 1983-tól 2014-ig

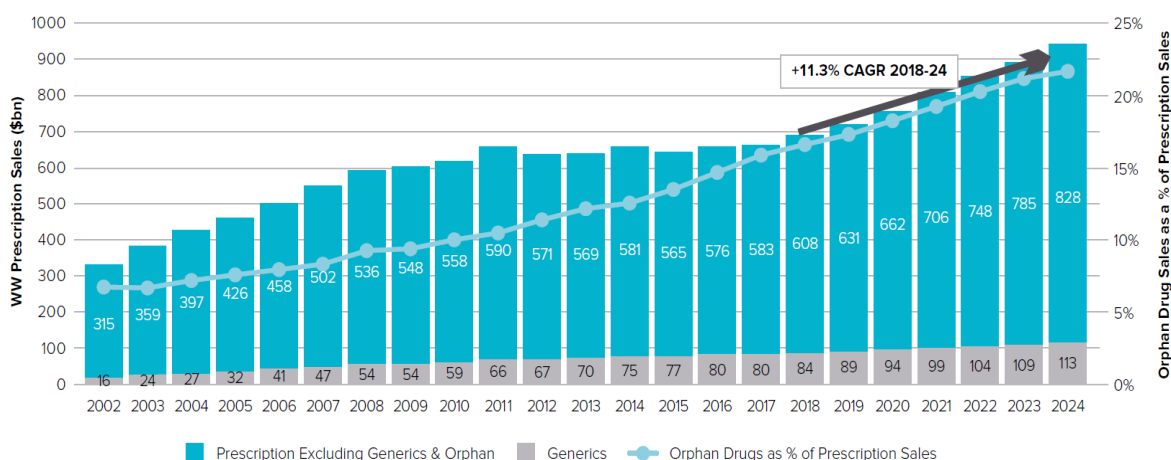


(Forrás: [https://premier-research.com/wp-content/uploads/2015/07/07-07-15\\_pr\\_orphandrugandraredisease\\_wp\\_v03.pdf](https://premier-research.com/wp-content/uploads/2015/07/07-07-15_pr_orphandrugandraredisease_wp_v03.pdf), Letöltve: 2018.07.06)

Az Európai Bizottság regisztere szerint 2000 óta több, mint 2100 készítmény kapott árva gyógyszer minősítést. 2018 februárjában 1647 készítménynek volt aktív státusza, és az „árva” minősítést követően 124 készítmény forgalmazási engedéllyel is rendelkezett (European Commission, 2018a). Az Európai Unióban a szabályozási környezet változásának eredményeként 2000 és 2008 között a gyógyszergyártó vállalatok által az „árva” készítményekre fordított kutatás-fejlesztési kiadások megháromszorozódtak, illetve összességében a különböző részlegeken az „árva” készítményekkel foglalkozó alkalmazottak száma közel duplájára nőtt (Rollet et al., 2013).

Az utóbbi évtizedekben azt tapasztaljuk, hogy az árva készítmények piaca a teljes gyógyszerpiacot meghaladóan bővült. Az EvaluatePharma 2018-as elemzésében az árva gyógyszerek piacának további dinamikus bővülését prognosztizálta, a szerzők 2024-es előrejelzése szerint a világ innovatív gyógyszerfelírásainak több, mint 21%-át már árva gyógyszerek fogják adni (Evaluate Pharma, 2018).

5. ábra Világszintű árva gyógyszer eladások és az innovatív gyógyszerfelírásból való részesedésük



(Forrás: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/OD18.pdf>, Letöltve: 2018.07.01)

A készítményeknél gyakran igen magas árakat tapasztalunk, egy beteg éves kezelési költsége széles tartományban mozog, akár a százmillió forintos nagyságrendet is elérheti. Egy 2011-es tanulmány az Eurózónában egy betegre vonatkoztatva €1,251 és €407,631 (2018. februári árfolyamon számolva 387 ezer Ft és 126 millió Ft) közötti éves kezelési költségeket talált árva gyógyszereknél, de ennél manapság már magasabb számokkal is találkozhatunk (Schey et al., 2011).

A Thomson Reuters 2012-es tanulmányában megállapítja, hogy a 2000 és 2010 közötti időszakban vizsgált, 86 „árva” készítmény 29%-a elérte az évi 1 milliárd dolláros árbevételt, ami blockbuster státuszt jelent. Ugyanezen időszak alatt a vizsgált 291 „nem orphan” készítmény közül 83 érte el a blockbuster szintet, ami szintén 29%. Továbbá megállapítja, hogy az elemzett időszakban az évente forgalomba hozott „blockbuster” termékek száma stagnált. Azt mondhatjuk tehát, hogy a hagyományos K+F fejlesztések még mindig fontos részét képezik a gyógyszeripari üzleti stratégiának, ugyanakkor ezek kiegészülnek olyan feltörekvő területekkel, mint az árva készítmények fejlesztése (Thomson Reuters, 2012).

Az „orphan” készítmények fejlesztése gazdaságilag életképes és komoly hozamokat képes generálni. Jelen szabályozási környezetben - ha a gyógyszer teljes életciklusát vizsgáljuk - akár vonzóbb fejlesztési területet jelenthet, mint a „hagyományos” készítményekre koncentráló üzleti stratégia (Meekings et al., 2012). Ma már nem csak



specializált biotechnológiai vállalatok fejlesztenek árva gyógyszereket, hanem a világ vezető gyógyszergyártói is jelentős piaci potenciált látnak az „orphan” készítményekben.

A hazai helyzetről nagyon kevés friss adat áll rendelkezésünkre, illetve áttekintő elemzés is kevés született. Szegedi Márta 2014-es tanulmánya alapján hazánkban 2012-ben 33 árva gyógyszernek minősített készítmény részesült társadalombiztosítási támogatásban (Szegedi et al., 2014).

### *1.2.7 Árva gyógyszerek technológiaértékelésének nehézségei*

Az egészségügyi technológiaértékelés eszköztárát széles körben alkalmazzák a világ számos országban közfinanszírozási döntések támogatásához. A szempontrendszer árva gyógyszerek értékelésénél azonban sok esetben korlátozottan alkalmazható. Szerinte a világon születnek pozitív döntések klasszikus értelemben nem bizonyítottan hatásos és/vagy biztonságos, illetve nem költséghatékony készítmények közfinanszírozásba történő befogadásáról. A kasszahatás az egyes gyógyszereket külön vizsgálva az alacsony betegszámok miatt jellemzően csekély, azonban az egy betegre eső kezelési költség kiugróan magas lehet. A teljes gyógyszercsoportra nézve a kasszahatás egyre jelentősebb, azonban ennek pontos nagyságáról a különböző finanszírozási módszerek miatt keveset tudunk. A méltányosság gyakori érvként jelenik meg a pozitív döntés fő indokaként, azonban, hogy pontosan mikor és mennyire járunk el méltányosan egy befogadási döntéskor az nagyon kevés esetben van megfelelően definiálva. Az árva gyógyszerek technológiaértékelésének kihívásai a kutatás központi kérdéseihez tartoznak, részletesen a következő 2.1-es fejezetben tekintem át ezeket.

A fentiek alapján az árva gyógyszerek technológiaértékelésbe történő beillesztését szükséges mélyebben elemezni. Amennyiben a használt szempontrendszer mentén nem lehetséges az értékelést megfelelően elvégezni, úgy a meglévő kritériumok és eszközök használatát át kell dolgozni, illetve ha szükséges új értékelési szempontokkal kell kiegészíteni.

Jelen dolgozat célja a meglévő technológiaértékelési eszközrendszer korlátainak felderítése, mélyebb megértése. Javaslattétel a meglévő kritériumok átdolgozására, finomhangolására, illetve amennyiben szükséges, a számszerűsíthetőség és ezek mentén a

transzparens döntéshozatal megteremtésére. A dolgozat kísérletet tesz új értékelési szempontok bemutatására, illetve az új kritériumok jelenlegi rendszerbe történő lehetséges beillesztésére, a meglévő kritériumokkal való összefűzésére. A cél az árva gyógyszerek értékelésének fejlesztése és támogatása, különös tekintettel a magyarországi szempontokra, annak érdekében, hogy a jövőben megalapozottabb közfinanszírozói döntések születhessenek ezen a területen.

## 2 Koncepcionális keret, irodalmi áttekintés és a kutatás jelentősége

### 2.1 Koncepcionális keret és irodalmi áttekintés

#### 2.1.1 *Árva gyógyszerek értéke – az értelmezési keret*

Speciális értékelési rendszer hiányában a ritka betegségek kezelésénél használt technológiák esetében is az egészségügyi technológiaértékelés nyújthat segítséget, így érdemes – a sajátosságokat figyelembe véve – ezt a logikai rendszert tekinteni kiindulópontnak. A disszertáció koncepcionális keretét így a hagyományos technológiaértékelési elemek adják, a hipotézisek és a dolgozat struktúrája ezek mentén alakult ki. Továbbá, kilépve a klasszikus keretek közül új értékelő szempontok is mindvégig a kutatás fókuszában álltak.

#### 2.1.2 *A ritka betegségek jelentette betegségteher*

A ritka betegségek sokszor súlyos, életveszélyes kórállapotok, ahol jelentős betegségteherrel - azaz életév-veszteséggel és életminőség-romlással - kell számolni. A betegek 30%-a nem éli meg az 5 éves kort, azonban a túlélőknél is jelentős arányban találunk súlyos mentális és fizikai visszamaradottságot. A kórállapotok 75%-a gyermekeket érint, így nem csak az ellátórendszerre, de a családokra is óriási teher hárul (EURORDIS, 2007). Ez mind anyagi, mind időbeli, mind pedig lelki megpróbáltatásokat jelent. A betegek gyakran életük végéig ápolásra szorulnak, amit sokszor a szülők vállalnak magukra komoly áldozatokat hozva. A döntéseinknél ezt a közvetett módon jelentkező életminőség romlást is figyelembe kell vennünk, ugyanis mellőzésükkel torzított képet kaphatunk egy új terápia hozadékáról is.

A terület eddig elhanyagolt helyzete miatt lemaradásban van a korszerű terápiákat illetően, ezért a kielégítetlen egészségügyi szükséglet szintén jelentős. Jellemzi az elmaradást, hogy a mintegy 7-8000 eddig azonosított betegség közül alig 300-nak van BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) kódja. Továbbá csak a kórállapotok töredékénél rendelkezünk oki terápiával. Becslések szerint az Európai Unióban az ismert betegségek mindössze 1%-ánál azonosítható regisztrált gyógyszer, ugyanakkor ezek hatásossága is sokszor megkérdőjelezhető (Hughes-Wilson et al., 2012). Az esetek többségében tüneti kezelést alkalmazunk, csekély eredménnyel.

A ritka betegségek egyenként ugyan alacsony gyakorisággal fordulnak elő, a betegségcsoport együttesen már jelentős populációt érint, ez az úgynevezett „ritka paradoxon”. Számítások szerint Európában összességében mintegy 30 millió ember, az Egyesült Államokban mintegy 25 millió, Ausztráliában pedig 1,4 millió ember szenved ritka betegségben, ez az adott lakosság 6-8%-át jelenti (Schieppati et al., 2008, Lacaze et al., 2017, Groft, 2013). Kijelenthetjük, hogy ma már népegészségügyi prioritásként tekintünk erre a területre és számos – korábban ismertetett – szabályozói lépés történt a ritka betegségekkel szembeni hatékonyabb fellépésért.

Egy kórkép jelentette betegségteher meghatározása egy adott területen – jellemzően adott országban – diagnosztizált, illetve jövőben diagnosztizálendő betegek számának becslésével kezdődik. Definíció szerint a ritka betegségek előfordulási gyakorisága rendkívül alacsony, bizonyos kórképek esetén csak pár diagnosztizált beteget tudunk azonosítani még akkor is, ha hosszabb időtávon vizsgálódunk. Az alacsony számú eset területileg is szétszórtan jelentkezik, továbbá a diagnosztikai módszerek is különbözhetnek térben és időben.

A ritka betegségek gyakoriságára vonatkozó adatok rendkívül hiányosak (Orphanet, 2018b). Sok esetben nem történik meg a diagnózis, a betegek az egészségügyi ellátórendszerben orvosról orvosra járva keresik a megfelelő kezelést, ami legtöbbször csak palliatív terápiát jelent. A pontos diagnózis (pl. egy enzimvizsgálat vagy mutációs analízis) késik, vagy nem is történik meg, hiszen adekvát, célzott terápia hiányában a pontos diagnózis hozzáadott értéke is kisebb.

A kórképek rendhagyó tulajdonságai miatt az epidemiológia betegséggyakoriságára használt klasszikus eszköztára korlátokba ütközik. A populációs mintavételezés vagy kohorsz vizsgálatok nehezen kivitelezhetőek, ugyanis már a leggyakoribb ritka betegséghez is legalább 2000 főt kell bevonnunk egy vizsgálatba, hogy egy beteget diagnosztizálhassunk. Ennél nagyságrendekkel ritkább kórképek esetén ez a módszer nem kivitelezhető. A nehézségek miatt sok esetben a publikált tanulmányokban nem megfelelő az epidemiológiai mutatók becslésére használt módszertan, továbbá a fogalomhasználat során sem a tudományosan széles körben elfogadott definíciók érvényesülnek. A betegségteher becslésén

túl a betegséggyakoriság mérése több szempontból is fontos lehet, így ennek pontos meghatározása felértékelődik.

A betegszámon túl a betegségterheket nagymértékben befolyásolja a betegségben eltöltött életévek száma és az életkilátásokra gyakorolt hatása. Ritka betegségek esetén ezen betegségfolyásra vonatkozó adatok szintén rendkívül hiányosak. A terhek számszerűsítésénél érdemes „kemény” mutatószámokat keresnünk (pl. túlélés), mivel ezek megbízhatósága kevésbé megkérdőjelezhető. A területen elvégzett klinikai vizsgálatok végpontjaként, azonban sok esetben jelennek meg olyan köztes végpontok, melyek összefüggése a betegségteherrel, vagy életminőségre gyakorolt hatása nem kellően bizonyított (Kakkis et al., 2015).

### *2.1.3 Hatásosság és eredményesség*

Ritka betegségek esetén jelentős nehézséget jelenthet a megfelelő számú beteg bevonása a standard randomizált, kontrollált vizsgálatokba. Ennek hátterében több okot azonosíthatunk. Egyrészt kevés beteg jelentkezik és ők is térben elszórtan helyezkednek el. Logisztikai problémák jelennek meg az utaztatással, esetlegesen a hozzátartozó, szülő utaztatásával, mely költségnövelő tényezőként is megjelenik. Jellemző, hogy nem egy centrum végzi a vizsgálatot, hanem több, akár különböző országokban működő specializált központ, mely megnehezíti a vizsgálat standardizálását, illetve olyan orvos specialisták bevonását igényelheti, akik kevés gyakorlattal rendelkeznek a klinikai vizsgálatok terén. További problémát jelent, hogy amennyiben nem rendelkezünk hatásos alternatív terápiával, akkor egy placebo kontrollált vizsgálat – azaz bizonyos betegek kihagyása a terápiából – komoly etikai kérdéseket is felvet.

Több tanulmány alapján a forgalomba kerülő árva gyógyszerek hozzávetőlegesen 60%-nál történik randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat. A többi készítmény esetében a bizonyítékaink többsége esettanulmányokból, obszervációs vizsgálatokból, illetve gyengébb bizonyító erejű intervenciós vizsgálatokból származik. Joppi és társai 2000 és 2010 között az Európai Unióban bejegyzett árva gyógyszereket vizsgálták, a készítmények több mint felénél, a vizsgálatokba bevont betegszám 200 alatt maradt. Gyakori volt a placebo kontroll alkalmazása, azon esetekben is, ahol ez nem volt indokolt. Ennek eredménye, hogy nagyobb

inkrementális egészségnyereséget lehetett kimutatni. A követési idő az esetek 43%-ban egy évnél rövidebb volt és sok esetben nem volt egyértelmű a kapcsolat a klinikai vizsgálatban mért köztes paraméter (köztes végpont) és a valódi egészségnyereséget mutató kemény végpontok (pl. halálozás) között (Joppi et al., 2013, Kanters et al., 2013). A klinikai végpontok megválasztása körüli bizonytalanság nagyrészt a betegségprogresszió hiányos ismeretéből fakad, melynek pontosabb leírása így jelentősen segítené a terápia hatásosságának mérését.

Sasinowski és társai (2015) a 2010-2014 között az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság) által kiadott 27 árva gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét vizsgálták meg a hatásosságot igazoló tudományos bizonyítékok szempontjából:

1. „Hagyományos” evidencia szintnek megfelelő, azaz kettő adekvát, pozitív eredménnyel zárult, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot (RCT) mindössze 8 (30%) árva gyógyszer esetében végeztek a gyógyszerfejlesztők.
2. Jogi keretek adta „adminisztratív kedvezményben” 14 árva gyógyszer részesült:
  - a. Ezek közül 7 esetben egyetlen klinikai vizsgálat eredményei alapján engedélyeztek készítményt, ez lehetett egy „bizonyító erejű” RCT vagy olyan vizsgálat, amely statisztikailag meggyőző bizonyítékot szolgáltat, és egy második vizsgálatot gyakorlati vagy etikai okokból nehéz lenne kivitelezni.
  - b. 5 esetben gyorsított regisztrációs feltételekkel köztes végpontokon mért hatásossági eredmények alapján engedélyezték a készítményt (Accelerated approval/Fast Track registration)
  - c. 2 esetben mindkét fenti könnyítéssel éltek
3. További 5 esetben a regisztrációs hatóság jelentős egyedi engedményekkel élt, melyek egyik fenti csoportba sem sorolhatóak be.

A számokból kitűnik, hogy az esetek alig harmadában követelte meg a regisztrációs hatóság a hagyományos feltételeket (Sasinowski et al., 2015). A kritériumok könnyítését két oldalról érdemes vizsgálni. Az engedmények számos esetben lehetővé tették, hogy más definitív kezeléssel nem rendelkező ritka betegek terápiához jussanak. Ugyanakkor, a

regisztrált gyógyszer hatásossága klasszikus értelemben nem nyert bizonyítást, így az eredményekben rejlő bizonytalanság jóval nagyobb, mint hagyományos készítményeknél. Legjelentősebb nehézséget a megfelelő betegszám elérése jelenti, ezt segítve mind az EMA mind pedig az FDA ajánlásokat fogalmaz meg a kis elemszámú vizsgálatokra vonatkozóan (EMA, 2007, FDA, 2015). Noha ezek az ajánlások előrelépést jelentenek, továbbra sincs explicit kritériumrendszer az árva gyógyszerek klinikai vizsgálataira vonatkozóan (Gobburu és Pastoor, 2016).

A regisztráció pillanatában jóval gyengébb minőségű tudományos bizonyítékokkal rendelkezünk „árva” készítmények esetén, mint a hagyományos betegségek gyógyszereinél. Ez a finanszírozó számára is komoly bizonytalanságot eredményez, méghozzá azt, hogy nem tudja kellően megítélni, hogy mit vásárol, ezért a gyógyszer értékelésénél más szempontokra – pl. méltányosság – fog döntően támaszkodni. Az árva gyógyszerekkel szemben a regisztrációs hatóságok hatásosság szempontjából „elnezőbbek”, melynek további következménye, hogy a gyártókat így nem ösztönzik hatásosság és biztonságosság klasszikus bizonyítására. A képet tovább színezi, hogy a készítmények valós életben nyújtott egészségnyereségéről még kevesebbet tudunk (Schuller et al., 2017).

#### *2.1.4 Költségvetési hatás*

A ritka betegségek gyógyszereinek támogatása mellett gyakori érvként szerepel, hogy a magas árak ellenére az alacsony betegszám miatt kis költségvetési hatással bírnak. Ennek megfelelően képesek vagyunk előteremteni a szükséges forrásokat, biztosítva ezzel a hátrányos helyzetű betegek ellátását. Ugyanakkor, használdozati költséggel mindig számolnunk kell. Ezért kevésbé helyes a költségek abszolút nagyságát vizsgálni, sokkal inkább a teljes populációra vonatkoztatott egészség-veszteséget kell a létrejövő egészségnyereséghez hasonlítani (McCabe et al., 2007b). Szofisztikált költségvetési hatás elemzés az árva gyógyszerek esetén ritkán készül. A legtöbb esetben csak magának a terápiának a költségeírásával találkozunk, mely ugyan fontos, de messze nem elégséges.

Ez egy-egy árva gyógyszer esetén a teljes kasszához mérve általában valóban kisebb hatással kell számolnunk, azonban, ha a csoportot összességében vizsgáljuk fenntarthatósági kérdések merülnek fel. A fejlett országok sorra alakították ki saját ösztönző rendszereiket,

melynek eredménye, hogy egyre több árva készítmény kap forgalmazási engedélyt, illetve ezután finanszírozási támogatást. Ez a költségvetési kiadásokban is megnyilvánul. Orofino és társai 5 nagy európai államban a 2007-es évre vonatkoztatva vizsgálták az árva gyógyszerek részesedését a teljes gyógyszerkiadás százalékában. Összességében 1,7%-os részesedést becsültek, a legmagasabb értéket Németországban (2,1%) a legalacsonyabbat pedig az Egyesült Királyságban (1,0%) találták (Orofino et al., 2010). Schey és társai által 2010-ben készített becslés szerint az Eurózána tagországokban a teljes gyógyszerkiadásokat tekintve 2000 és 2010 között közel 0%-ról 3%-ra emelkedtek az „árva” készítményekre fordított összegek. Ez dinamikus bővülésnek tekinthető, ami a későbbiekben lassul és az akkori trendekkel számolva 2016-körül érte el csúcspontját megközelítőleg 4-6% között. Innentől a növekedés a teljes gyógyszerkiadásoknak megfelelő ütemben folytatódik, azaz az árva gyógyszerek részesedése stagnál. A tanulmány konklúziója, hogy alaptalan az a félelmünk, hogy az „árva” készítményekre fordított kiadások növekedése fenntarthatatlanná teszi az egészségügyi költségvetést (Schey et al., 2011). Hozzá kell tennünk azonban, hogy a számításokat a 2010-es szabályozási és technológiai környezetnek megfelelően végezték. A jövőben a genomika és személyre szabott orvoslás fejlődésével egyre több „orphan” készítmény megjelenésére kell számítanunk, ami alááshatja ezeket az előrejelzéseket. A személyre szabott technológiák megjelenésével nem várható az egészségügyi kiadások csökkenése (Kaló et al., 2014). Fontos tehát, hogy a befogadási döntéseink során értékeljük az egyes készítmények költségvetési hatását, így kellő tapasztalattal, felkészülten várhatjuk a jövőben megjelenő készítményeket.

Magyarországon igen kevés adat áll rendelkezésre az árva gyógyszerek költségvetési hatásáról. A hazai Technológia-értékelő Iroda 2008-ig 17 db kérelmezett árva gyógyszer indikáció értékelését végezte el terápiás költség és költségvetési hatás szempontjából. Az egy főre jutó terápiás költség hasonlóan a potenciális betegszámhoz széles intervallumban szóródott: a támogatásra benyújtott árva gyógyszerek 2-135 millió Ft között mozgó terápiás költséggel bírtak, és mintegy 3-442 fő kezelését érintették indikációnként. Valamennyi támogatási kérelem pozitív elbírálása esetén közel 14,5 Mrd Ft-os kasszahatással lehetett számolni (Bánházi et al., 2008). Szegedi és társai által 2012-ben készített felmérés szerint egyedi méltányosság keretében támogatott tíz legnagyobb költségvonzatú készítmény közül öt ritka betegség kezelésére szolgált. A 2012. évi OEP-adatok alapján az egyedi



méltányossági kasszából ezen enzimpótló gyógyszerek támogatása meghaladta a 3 milliárd forintot (Szegedi et al., 2014). Ezen túl a ritka idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló nagy költségvonzatú készítményekre fordított támogatás összege 2012-ben több, mint 4,5 milliárd forint volt (Szegedi et al., 2016).

#### *2.1.5 Költséghatékonyság*

Árva gyógyszerek esetén a jelenlegi gyakorlatban a költséghatékonysági kritérium nem kap jelentős hangsúlyt a finanszírozói döntéseknél. Számítások olykor készülnek, de legtöbbször ez nem feltétel a támogatáshoz. Egy szisztematikus irodalomkutatás eredménye szerint 11 árva gyógyszer közül 6 készítmény esetében volt fellelhető költséghatékonysági vizsgálat. Minden esetben egészség-gazdaságtani modellezést használtak az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER) kiszámítására (Kanters et al., 2013). További példaként említve Európában az egyik első támogatásba vett „árva” készítmény az imatinib volt 2001-ben. Az Egyesült Királyságban működő National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Technológiaértékelő Bizottsága úgy döntött, hogy az alternatív eljárások hiánya miatt támogatásra javasolja a készítményt krónikus myeloid leukémia indikációban. Első körben az érvényes £20-30,000/QALY (implicit) küszöbértéket meghaladva a betegség krónikus, illetve akcelerált fázisában, £37,000/QALY és £38,400/QALY mellett történt befogadás. Ezt követően a NICE a betegség végső „blastos” fázisában szintén pozitívan bírálta el a készítményt £49,000/QALY ICER érték mellett. Az indoklásban méltányossági okok szerepeltek, miszerint nem kívánták „büntetni” azon betegeket, akinél nem ismerték fel időben a betegséget, és csak a betegségük végső stádiumban juthattak kezeléshez (Drummond et al., 2007b).

Árva gyógyszereknél számos esetben látjuk, hogy a támogatás jóval a küszöbérték felett történik, vagy ha nincsenek is konkrét adataink, erősen valószínű, hogy a magas ár miatt hagyományos értelemben nem költséghatékonnyá válik az adott terápia. A támogatás oka nagyrészt az, hogy esélyt szeretnénk adni a ritka betegeknek is a gyógyulásra, állapotuk javítására, és emiatt hajlandóak vagyunk akár jóval többet is fizetni egy gyógyszerért. Más nézőpontból ez egyben azt is jelenti, hogy a finanszírozó többre értékeli a ritka betegeknél jelentkező egészségnyereséget, mint a „hagyományos” betegeknél jelentkezőt. Ha a ritkák

irányába ez a preferencia létezik, akkor fontos, hogy ismerjük a nagyságát, hiszen ekkor dönthetjük el, hogy mennyivel vagyunk hajlandóak többet fizetni az adott készítményért, azaz meddig tekintjük költséghatékonyak az adott árva gyógyszert (McCabe et al., 2007b).

Az árva gyógyszerek ára kiugróan magas lehet, ami megakadályozza, hogy megfeleljenek a hagyományos költséghatékonysági kritériumoknak (Drummond et al., 2007b). A küszöböt meghaladó költség-hatékonysági ráta (ICER) elfogadhatóbbnak tűnik, amennyiben a célbetegség ritkábban fordul elő, és az új gyógyszerkészítmény jelentős egészségnyereséget generál. A NICE részéről kísérlet történt egy emelt küszöb megállapítására. A már piacon lévő készítmények árazásából kiindulva a £200,000-£300,000/QALY küszöböt tartották reálisnak, ami tízszeres emelést jelent a hagyományos küszöbértékhez képest (NICE, 2006). A közelmúltban ajánlás is született, amely szerint a jelentős hozzáadott egészségnyereséget előállító gyógyszerek esetén akár tízszeres küszöbérték is alkalmazható (NICE, 2017).

Az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER) nagy előnye, hogy direkt módon kapcsolja be a termék árát a döntési folyamatba. Ez jelentősen segíti a transzparenciát és megteremti az egyes készítmények hatékonyság szempontjából történő összehasonlíthatóságát. Az ICER vizsgálatával képesek vagyunk választani két árva készítmény közül is (Hughes-Wilson et al., 2012).

Az árva gyógyszerek esetén az érték alapú árképzés módszertana nem kellően kiforrott. Számos kutatás vizsgálta, hogy hogyan lehetne javítani az árva gyógyszerek értékelését, ezen belül is a költséghatékonyság szerepét a gyógyszer értékének meghatározásában, azonban további kutatásokra van szükség, hogy megfelelő bizonyítékok álljanak rendelkezésünkre a konszenzus megtalálásáig.

#### *2.1.6 Méltányosság*

Az költséghatékonysági elemzések során nem vizsgáljuk, hogy az egészségnyereség kinél keletkezik. A valóságban azonban számos esetben elmondhatjuk, hogy közpénzekből támogatunk bizonyosan nem költséghatékony eljárásokat. Ennek oka döntően a méltányossági szempontok figyelembevétele.

Számos koncepció létezik, melyek eltérően definiálják, hogy mit tekintünk az erőforrások méltányos elosztásának (Gulácsi, 2012). A következőkben a méltányossági koncepciókat ritka betegségek kezelésére reflektálva mutatom be.

Az egalitarianizmus elmélete alapján az a méltányos elosztás, ha mindenki egyformán részesedik a javakból. Két nézőpontból közelíthetünk: kérdés, hogy pusztán az egészséget vagy az egészség létrehozásának folyamatát tekintjük jószágnak. Előbbi esetben azzal szembesülünk, hogy az egészség teljes egészében nem újraosztható, csak az egészségügyi ellátás által előállított része. Ebben az esetben tehát az a fair, ha az egészségügyi ellátás során mindenkit azonos egészségi szintre szeretnénk „felhozni”. Ez azt jelentené, hogy nem vesszük figyelembe a költségoldalt, azt szeretnénk elérni, hogy az egészségi állapot legyen azonos mindenkinél, még akkor is, ha ez hatékonysági áldozatot követel. Ezzel a ritka betegségek gyógyítása mellett tesszük le a voksunkat. Második esetben azt mondjuk, hogy mindenkinek azonos mértékű ellátásban kell részesülnie. Az egalitarianizmust tehát felfoghatjuk úgy is, hogy mindenkinél azonos hatékonysággal kell életnyereséget előállítani, vagyis a kevésbé költséghatékony terápiákat mellőznünk kell, mely az „árva” készítmények ellen szól.

Egy következő méltányossági koncepció a szükséglet alapú elosztás elve. Két fontos dimenziója van: a horizontális méltányosság szerint azonos szükséglettel bíró embereket azonosan kell kezelni; a vertikális méltányosság szerint pedig nagyobb szükséglettel bírókat kedvezőbb helyzetbe kell hozni. Mivel a ritka betegségek esetén jelentős kielégítetlen szükséglettel találkozunk, az elv szerint méltányos, ha ritka betegségben szenvedők pozitív megkülönböztetésben részesülnek.

A méltányosság alatt a hozzáférés és esélyek egyenlőségét is érthetjük. A hozzáférést számos tényező befolyásolja, például a tudásunk a betegségről, a finanszírozás jellege (kórházi vagy sem, milyen mértékben támogatott, egyedi elbírálás), az egészségügyi ellátás felépítése (specializált centrumok, betegutak), illetve a terápia ára és értéke (költséghatékonysága) (Drummond et al., 2007b). Az esélyek egyenlőségén azt értjük, hogy a ritka betegségben szenvedőknek is ugyanolyan ellátást akarunk nyújtani, mint más betegségben szenvedőknek. A kérdés csak az, hogy „milyen áron”? Képzeljük el, hogy 1000 „normál” halálos beteg gyógyítására van forrásunk. Megjelenik 10 ritka halálos beteg, akinek

az éves terápiája tízszer annyiba kerül. Ha egyenlő esélyeket szeretnénk teremteni korlátozott erőforrások mellett, akkor 90 normál beteg helyett 9 ritka beteget gyógyítanánk, így hozzávetőlegesen 90% eséllyel tudnánk mindkét csoportot tagjait megmenteni. Azt kell a társadalomnak megállapítania, hogy mennyit hajlandó áldozni az esélyegyenlőségért, jelen esetben, hogy mi az az ár, amit még hajlandó kifizetni a ritka betegek kezeléséért. Felmerül, hogy a ritka betegségek sokszor gyerekeket érintenek, míg a hagyományos kórképek gyakran az időskor velejárói, azaz maradva a példánknál hány 60 éves személy életét áldozzuk fel egy 5 éves gyermekért?

Ide kapcsolható be egy további méltányossági koncepció a „fair innings” elve. E szerint a társadalomban van egy bizonyos hosszúságú élettartam, ami mindenkinek „megjár”, vagyis például azt tekinthetjük méltányosnak, ha mindenki egyenlő eséllyel éri el a 60 éves kort. Ebben az esetben minden gyermeket gyógyítanunk kellene és az idők száma nem jelenthetne semmiféle méltányossági sérelmet, ha őket nem kezelnénk.

Ezek sarkított példák, de jól mutatják, hogy milyen fontos és nehéz kérdések merülnek fel a ritka betegségek területén. A válaszokat minden esetben társadalmi párbeszéddel kell megtalálnunk.

Jelenleg a ritka betegek drága terápiáinak közfinanszírozása sokszor méltányossági elveken nyugszik. Kérdéses, hogy ez fenntartható-e. Továbbá, amennyiben méltányossági indokok miatt hajlandóak vagyunk többet fizetni egy-egy terápiáért, akkor fontos eldöntenünk ennek a prémiumnak a nagyságát. Ennek hiányában nincs kapaszkodónk a finanszírozási döntéseink során.

## 2.2 A saját kutatás elhelyezése és a jelentőségnek meghatározása

A ritka betegségek kezelésére szolgáló új technológiák sikeres fejlesztése és a beteghozzáférés fenntarthatóságának biztosítása megkívánja a kutatás-fejlesztési és egészségügyi technológiaértékelés nehézségeivel kapcsolatos kihívások leküzdését. A beteghozzáférés javítása érdekében „könnyítettük a regisztrációt” és lazítottuk a technológiaértékelési kritériumokat, illetve azt tapasztaltuk, hogy korábban kevésbé hangsúlyos szempontok súlya megnőtt a döntéshozatalban.

A különböző szereplők magatartása azonban egymásra is komoly hatással volt. A regisztrációs hatóságok engedményei új, korábban nem ismert kihívások elé állították a technológiaértékelő irodákat, illetve finanszírozókat. Az utóbbi szereplők bizonyos szempontból felkészületlenek az árva gyógyszerek „fogadására”. Ennek eredménye, hogy a közfinanszírozó nem gyakorol árkontrollt, sokszor befogad irreális áron gyógyszereket (Szegedi et al., 2014). A jelenlegi helyzetet a gyártók számára kedvez. Egy ritka betegség terápiás eljárásainak kutatás-fejlesztése és a HTA különböző, de egymással összefüggő kihívásainak azonosítása alapvető fontosságú lépés volt a megvalósítható és fenntartható megoldások kidolgozása felé (Nestler-Parr et al., 2018). Következő fontos lépés, hogy megtaláljuk azokat a szempontokat, amelyekkel társadalmi szempontból jól mérhető egy ritka betegség terápiájának értéke.

Az utóbbi években terápiaérték meghatározásának kérdését egyre intenzívebben tárgyalja számos mértékadó szervezet. Az ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) külön munkacsoportot hozott létre (Value Assessment Frameworks Special Task Force), melynek célja hogy támogassa az értékalapú egészségügyi rendszerek felé való elmozdulást, magas színvonalú, elfogulatlan értékelési keretrendszerek fejlesztésével és terjesztésével. A munkacsoport eredményeit 2018 februárjában publikálták (Norman et al., 2018). Az Európai Egészségügyi Technológiaértékelési Hálózat (EUnetHTA) szintén intenzíven foglalkozik a kérdéskörrel a technológiaértékelés módszertának fejlesztésén keresztül. EMA és az EUnetHTA 2017-től 2020-ig tartó három éves közös munkatervében külön fejezet kaptak az árva készítmények értékéhez kapcsolódó kérdések (EMA-EUnetHTA, 2017, EMA-EUnetHTA, 2018). Szintén specifikusan az „igen ritka” (ultra rare) betegségek terápiáinak értékelésére fókuszáló ajánlás az Institute for Clinical and Economic Review 2017-es kiadványa, mely az intézet meglévő értékelő keretrendszerét az árva készítménynek sajátosságait figyelembe véve adaptálja (ICER, 2017).

2015-ben és 2016-ban elvégzett kutatásaimmal korai fázisban kapcsolódtam be a fent bemutatott nemzetközi trendbe. Jelen dolgozatban célkitűzésem, hogy átfogó képet nyújtsak a ritka betegségek kezelésében használt terápiák értékeléséről. Támogatást kívánok adni a jelenlegi keretek megfelelő használatához, fejlesztéséhez, illetve ezt kiterjesztve új sémák

létrehozásához. A kutatás jelentősége, hogy az eredmények alapján megalapozottabb és átláthatóbb támogatáspolitikai döntések születhetnek a területen.

A következő fejezetekben bemutatom a disszertációm hipotéziseit, illetve részletezem a vizsgálatukra alkalmazott kutatási módszertant. Hipotéziseim több esetben rendhagyóak, első olvasatra talán kézenfekvő feltevéseket fogalmaznak meg, azonban meglátásom szerint a ritka betegségek területén a válaszok egyáltalán nem egyértelműek, a hazai és nemzetközi irodalomban nem bizonyítottak, ezért a kérdések vizsgálata tudományos szempontból indokolt.

### 3 A disszertáció kérdései és hipotézisei

#### **Hipotézis 1 – Betegséggyakoriság mérése**

A „hagyományos” népbetegségek betegségteher mérésére általánosan használt eszközök alkalmazhatósága ritka betegségek esetén jelentős korlátokba ütközik. A betegségteher becslésének első fontos korlátja a betegséggyakoriságára vonatkozó hiányos, gyenge minőségű adatok.

- A. A ritka betegségek gyakoriságának mérésében módszertani nehézségek mutatkoznak, szükséges a használt fogalmak, mérőszámok és vizsgálati elrendezések módszertanának részletes elemzése.
- B. A szisztematikus irodalmi áttekintés megfelelő eszköz lehet egy betegség gyakoriságának meghatározására.

#### **Hipotézis 2 – A betegségprogresszió mérése**

Betegségteher és egy új árva készítmény által generált egészségnyereség számszerűsítése a betegségprogresszió mérésének nehézségeiből is adódik. Kevés a rendelkezésre álló adat és hiányoznak a széles körben elfogadott és validált végpontok. A betegségprogresszió ritka betegségek esetén is mérhető, melyben a „kemény” végpontoknak (mutatószámoknak) elsődleges szerepet kell kapniuk.

#### **Hipotézis 3 – Árva gyógyszerek költségvetési hatása**

Az árva gyógyszerek finanszírozása napjainkban már jelentős terhet ró a közfinanszírozókra és így az egyes készítmények csekély kasszahatás alapján történő befogadása a továbbiakban nem tartható fenn.

#### **Hipotézis 4 – Árva gyógyszerek költséghatékonysága**

Az alacsony betegszámokra hivatkozva a gyártók jelentős áremelést hajtanak végre az árva készítmények esetén, figyelmen kívül hagyva a klasszikus költséghatékonysági

szempontokat. Az árva gyógyszerek ezért nem költséghatékonyak hagyományos küszöbértékek használata mellett.

#### **Hipotézis 5 – A betegséggyakoriság és a hozzáadott egészségnyereség összefüggése a készítmények költséghatékonyásával**

Az árva gyógyszerek esetében az alacsonyabb betegség prevalencia és/vagy a gyógyszer által generált jelentős egészségnyereség többlet indokolja a magasabb, küszöbérték feletti árazást, mely paraméterek így összefüggésben állnak az inkrementális költség-hatékonyági rátákkal.

#### **Hipotézis 6 – Méltányossági szempontok**

A méltányossági aspektusok kiemelt szerepet kapnak az árva gyógyszerek közfinanszírozási döntéseiben, ugyanakkor, ezt a szempontot legtöbb esetben általános érvként használják, ami csökkenti a transzparenciát. A méltányosság kritérium jelentése nincs megfelelően értelmezve és nincs megteremtve a „mérhetősége”.

#### **Hipotézis 7 - Addicionális értékelési szempontok**

A jelenlegi technológiaértékelési keretrendszer nem teszi lehetővé az árva gyógyszerek értékének minden aspektusból történő vizsgálatát, ezért a készítmények valós társadalmi hasznát klasszikus küszöbértékek használata mellett alulbecsüljük. Az értékelés során új addicionális szempontok figyelembevételére van szükség, hogy ezeket a hiányosságokat kiküszöböljük.



## 4 Módszertan

Jelen fejezetben részletesen ismertetem a hipotéziseim vizsgálatára alkalmazott kutatási módszertant. Dolgozatom alapjául a doktori tanulmányaim során elvégzett négy különálló kutatás szolgált. Egy módszertan több hipotézis vizsgálatához is eredményeket szolgáltathat. Az alkalmazott módszertanok és a hipotézisek kapcsolatát a 4. táblázatban foglalom össze.

4. táblázat A disszertáció hipotézisei és a hozzájuk kapcsolódó módszertan

Hipotézis száma	Hipotézis rövid címe	Módszertan (részletező fejezet)	
<i>Hipotézis 1</i>	Betegséggyakoriság mérése		Szisztematikus irodalomkutatás a Sanfilippo betegséggyakoriságára (4.1)
<i>Hipotézis 2</i>	Betegségprogresszió mérése	Szisztematikus irodalomkutatás a ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési eszköztárának kialakítására (4.2)	
<i>Hipotézis 3</i>	Árva gyógyszerek költségvetési hatása		Magyarországi közfinanszírozói adatkérés az árva gyógyszerek költségvetési hatására vonatkozóan (4.3)
<i>Hipotézis 4</i>	Árva gyógyszerek költséghatékonysága		A költséghatékonysági ráták és egészségnyereség adatok elemzése az Egyesült Királyságban, publikusan elérhető adatokon (4.4)
<i>Hipotézis 5</i>	A betegséggyakoriság és az egészségnyereség többlet összefüggése a költséghatékonysági rátával		
<i>Hipotézis 6</i>	Méltányossági szempontok		
<i>Hipotézis 7</i>	Addicionális értékelési szempontok		

## 4.1 A Sanfilippo szindróma gyakoriságának megállapítására végzett szisztematikus irodalomkutatás módszertana (Zelei et al., 2018)

### 4.1.1 *Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek*

A ritka betegségek jelentette klinikai betegségterhet (clinical burden) felmérő vizsgálatok módszertani hátterét egy konkrét betegség epidemiológiai vizsgálatainak szisztematikus irodalmi áttekintésén keresztül kívánom elemezni. A szisztematikus irodalmi áttekintést kutatótársaimmal a Sanfilippo szindróma epidemiológiájára vonatkozóan végeztem el. A betegség rövid bemutatása alább olvasható a keretes írásban. A kutatás célja feltérképezni a megjelenő vizsgálati elrendezéseket egy olyan betegség esetében, ahol nem állnak rendelkezésre országos regiszterek vagy nem végeznek széleskörű újszülöttkori szűréseket. Az azonosított vizsgálatokból meg kívántuk<sup>1</sup> határozni a betegség gyakoriságát a világ különböző régióiban (Zelei et al., 2018). A kutatás során összegyűlt módszertani tapasztalatokat a disszertáció keretei között kívánom bemutatni és tovább elemezni.

A kutatásban a szerzőn kívül Csetneki Kata, Vokó Zoltán és Siffel Csaba vett részt. A szerző hozzájárult a kutatás tervezéséhez, az adatok gyűjtéséhez, azok elemzéséhez és értelmezéséhez, valamint a tudományos kézirat kidolgozásához. A kutatást a szerző koordinálta. Csetneki Kata részt vett a tanulmányok cím és absztrakt szűrésében, az adatkinyerésben, a megértést nagyban segítő ábrák megalkotásában, valamint a tudományos kézirat kidolgozásában. A kutatás tudományos vezetője Vokó Zoltán és Siffel Csaba volt, akik a kutatás minden lépését felügyelték és biztosították az elvégzett tudományos munka szakmai igényességét.

---

<sup>1</sup> A dolgozatban a kutatási tevékenységek ismertetésénél többes szám első személyt használok, amennyiben az adott tevékenységet többedmagammal végeztem el.

## **Sanfilippo szindróma bemutatása**

A Sanfilippo szindróma a mukopoliszacharidózisok (MPS) csoportjába tartozik. A mukopoliszacharidózisok olyan lizoszomális tárolási betegségek (LSD), amelyet a glikozaminoglikánok (GAG) – korábbi nevükön mukopoliszacharidok – lebontásához szükséges enzimek hiánya okoz. A részlegesen lebomló GAG fragmentumok felhalmozódnak a lizoszómákban, ami számos sejttípus diszfunkciójához és klinikai rendellenességekhez vezet (Wraith, 1995). Az MPS és az ezzel összefüggő betegségek előfordulása az általános populációban ritka, becslések szerint 25.000 élveszületésre jut egy beteg (National Institutes of Health, 2017).

A hét ismert MPS közül a Sanfilippo szindróma vagy más néven III. típusú mucopolysacharidosis (MPS III) az egyik leggyakoribb. A betegség rövidebb normális fejlődési szakasz után, fejlődésbeli és/vagy beszédképességbeli elmaradás kialakulásával jár, melyet súlyos viselkedési problémák és hiperaktivitás követ. A progresszív kognitív hanyatlás következtében a betegek magatehetetlen, vegetatív állapotba kerülnek, ami lényegesen rövidebb élettartamot eredményez.

A Sanfilippo szindrómának négy altípusa van (A, B, C és D). Minden altípust a heparán-szulfát lebomlásában részt vevő négy enzim egyikének hiánya okozza, de hasonló klinikai jellemzőkkel bírnak. A betegség mind a négy formája autoszomális recesszív öröklődés menetet mutat. A tünetek a Sanfilippo szindróma 'A' altípusában a legsúlyosabbak (Fedele, 2015, Wijburg et al., 2013).

A betegség diagnózisa a tüneteken alapuló klinikai gyanú felmerülésével kezdődik. A következő lépésben vizeletvizsgálat történik, ahol a GAG-ok jelenlétét keresik. Amennyiben a teszt pozitív, úgy a diagnózist elektroforézissel kell megerősíteni, amely javítja mind az érzékenységet, mind a specificitást. Azonban a diagnózisra vonatkozó „gold standard” eljárás továbbra is a specifikus enzimaktivitások vizsgálata. Ezen túl molekuláris genetikai vizsgálattal feltárható a betegség genetikai háttere (Bodamer et al., 2014). Noha a pontos diagnózis felállítható, napjainkban a Sanfilippo szindrómának nincs célzott kezelése. Ígéretes jövőbeli lehetőségek tűnnek az enzimpótló terápiák és génterápiák. Potenciális terápiás támadáspontok a heparán-szulfát szintjének csökkentése, mely a hiányzó enzim szubsztrátja, vagy a GAG-ok szintjének csökkentése (Fedele, 2015).

#### 4.1.2 Keresési stratégia

Szisztematikus irodalmi áttekintést a nemzetközileg széles körben elfogadott PRISMA irányelv szerint végeztük és összegeztük (Liberati et al., 2009, Moher et al., 2009). A szisztematikus irodalmi kereséseket az alábbi tudományos adatbázisokban végeztük:

- Medline<sup>2</sup> (Scopus keresőmotoron keresztül),
- Embase<sup>3</sup> (Scopus keresőmotoron keresztül)
- Cochrane Database of Systematic Reviews<sup>4</sup>
- Academic Search Complete<sup>5</sup> (EBSCO keresőmotoron keresztül)
- CINAHL<sup>6</sup> (EBSCO keresőmotoron keresztül)
- CRD Database<sup>7</sup>

Ezen felül addicionálisan bevontuk a keresésbe több ritka betegséggel foglalkozó szervezet honlapját további, potenciálisan információt tartalmazó tanulmányok azonosítása céljából. A bevont honlapokat az alábbi lista tartalmazza:

- Orphanet<sup>8</sup>
- NORD - National Organization for Rare Disorders (USA)
- CORD - Canadian Organization for Rare Disorders (Canada)
- EURORDIS - European Organisation for Rare Diseases (EU)

---

<sup>2</sup> A Medline mérvadó orvosi információkat szolgáltat orvosi, ápolói, fogorvosi, állatorvosi, egészségügyi, pre-klinikai és egyéb tudományokkal foglalkozó folyóiratok indexelésén keresztül. Az National Library of Medicine által létrehozott Medline több, mint 5.400 biomedikai folyóirat indexelését kínálja.

<sup>3</sup> A Embase egy orvosi és gyógyszeres adatbázis, amely jelenleg több, mint 8 400 folyóirat indexelése által több, mint 28 millió rekordot tartalmaz.

<sup>4</sup> A Cochrane Collaboration több, mint 31 000 egészségügyi szakembert tömörítő együttműködés, akik szisztematikusan vizsgálják a megelőzés, a kezelések és a rehabilitáció, valamint az egészségügyi rendszerek beavatkozásainak hatásait. A Cochrane Review-kat a The Cochrane Database of Systematic Reviews adatbázisán keresztül publikálják.

<sup>5</sup> Az Academic Search Complete egy indexáló és absztraktokat összesítő szolgáltatás. A lefedettsége több, mint 8.500 folyóíratra terjed ki, ezek közül több mint 7.300 peer-reviewed folyóíratra.

<sup>6</sup> Az Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature az ápolási feladatokkal, a biomedicinával és az egészségügyi ellátással kapcsolatos folyóiratcikkek indexelő adatbázisa.

<sup>7</sup> A Centre for Reviews and Dissemination (CRD) egy egészségügyi szolgáltatási kutatóközpont, amely a Yorki Egyetemen található. A CRD 1994 januárjában alakult, és célja, hogy kutatási információkat biztosítson a bizonyítékokon alapuló orvostudomány számára.

<sup>8</sup> Az Orphanet a ritka betegségekkel és az zárva gyógyszerekkel kapcsolatos információk referencia portálja, minden közhírré számára. Az Orphanet célja a ritka betegségek diagnosztizálásának, gondozásának és kezelésének előmozdítása.

A keresések során nem használtunk nyelvi vagy a tanulmány megjelenési idejére vonatkozó szűkítést. A keresési stratégia felépítése olyan elvek mentén lett kialakítva, hogy lehetővé tegye az összes releváns kulcsszó és szinonima megtalálását. A keresések a Sanfilippo szindróma epidemiológiájára korlátozódtak. A részletes keresési stratégiát a keresés dátumával és a találatok számával az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat Keresési stratégiák a különböző adatbázisokban a keresés dátumával és a találati számokkal

Adatbázis/ forrás	Keresési stratégia	Keresés dátuma	Találatok száma
Scopus (Medline, Embase)	TITLE-ABS-KEY ( ( mpsiii OR mps3 OR "MPS III" OR "MPS 3" OR "MPS type III" OR "MPS type 3" OR mucopolysaccharidos* OR sanfilippo OR "sulfamidase deficiency" OR "lysosomal storage disorder" ) AND ( inciden* OR prevalen* OR demograph* OR epidemiolog* OR frequen* OR rate OR distribut* ) )	04/27/2016	2020
Ebsco (Academic Search Complete; CINAHL)	( mpsiii OR mps3 OR "MPS III" OR "MPS 3" OR "MPS type III" OR "MPS type 3" OR mucopolysaccharidos* OR sanfilippo OR "sulfamidase deficiency" OR "lysosomal storage disorder" ) AND ( inciden* OR prevalen* OR demograph* OR epidemiolog* OR frequen* OR rate OR distribut* )	04/27/2016	736 (744 volt a valós találati szám, de az EBSCO adatbázis automatikusan eltávolított 8 duplikátumot: "Exact duplicates removed from the results.")
Cochrane reviews	(mpsiii OR mps3 OR "MPS III" OR "MPS 3" OR "MPS type III" OR "MPS type 3" OR mucopolysaccharidos* OR sanfilippo OR "sulfamidase deficiency" OR "lysosomal storage disorder" in Title, Abstract, Keywords) AND (inciden* OR prevalen* OR demograph* OR epidemiolog* OR frequen* OR rate OR distribut* in Title, Abstract, Keywords)	05/13/2016	3
CRD database	(MPS) OR (mucopolysaccharidos*) OR (sanfilippo) lysosomal storage disorder	05/13/2016	25 3
Ritka betegségekkel foglalkozó szervezetek	Szabadkeresés a betegség nevének szinonimáival (e.g. Sanfilippo, MPS III, mucopolysaccharidosis III)	05/13/2016	7 tanulmányt azonosítottunk

Az adatbázis kereséseken túl a tanulmányok teljes szövegének olvasásakor „hólabda” módszert alkalmaztunk a referenciák között szereplő további tanulmányok azonosítására. Ha egy potenciálisan relevánsnak ítélt cikket azonosítottunk, akkor azt az általánosan alkalmazott cím és absztrakt szűrési kritériumok szerint értékeltük.

#### 4.1.3 *Cím és absztrakt szűrés (Title and Abstract screening)*

A keresési találatok rekordjait (címek és absztraktok) letöltöttük és importáltuk az EndNote referenciakezelő szoftverbe (EndNote X6 v.6.0.1.). Az adatbázisok közötti átfedés miatt első lépésben eltávolítottuk a duplikátumokat. Ennek elvégzésében az EndNote beépített „Deduplicate” funkciója volt segítségünkre, azonban minden rekordot manuálisan ellenőriztünk az eltávolítás előtt. A cím és absztrakt szűrést két független kutató végezte; a személyek bírálata közötti ütközéseket a kutatás vezetőjeként, személyesen oldottam fel. A releváns tanulmányok azonosításához kizárási kritériumokat definiáltunk. A kizárási kritériumokat hierarchikus sorrendben építettük fel, első lépésben megvizsgáltuk, hogy egy tanulmány kizárandó-e az első kritérium alapján, amennyiben nem lehetett kizárni, úgy az tovább lépett a második kritériumra, ahol szintén megvizsgáltuk, hogy kizárható-e és így tovább.

Az előre meghatározott kizárási kritériumok az alábbiak voltak:

- i. *Nem specifikus cím, angol absztrakt nélkül*
  - Specifikus címnek minősítettük, ha egy tanulmány a címe alapján a kutatásunk szempontjából egyértelműen releváns témát dolgozott fel, például ‘Prevalence of MPS III in France’. Minden más nem specifikus cím volt és amennyiben nem társult hozzá angol absztrakt úgy itt kizárásra került.
- ii. *A tanulmány egyértelműen nem kapcsolódik a Sanfilippo betegséghez.*
  - A szakirodalmi adatbázisok számos tudományterületet ölelnek fel, így a keresések olyan tanulmányokat is azonosítottak, amelyek nem relevánsak a Sanfilippo betegség szempontjából. Ha egy tanulmány témája egy konkrét lizoszómális enzimbetegség (LSD) vagy mukopoliszacharidózis (MPS), ami eltért az MPS III-tól, úgy a

tanulmány ebben a lépésben kizárásra került. Az LSD-t vagy az MPS-t általában vizsgáló tanulmányok nem kerültek kizárásra.

- iii. *A tanulmány nem közöl új tudományos eredményt („szerkesztőségi állásfoglalás” (editorial), „levél” (letter), áttekintés (review), „szakértői vélemény” (expert opinion))*
  - A „szerkesztőségi állásfoglalások” (editorial), „levelek” (letter), irodalmi áttekintések (review) és „szakértői vélemények” (expert opinion) kizárásra kerültek ebben a lépésben, célunk ugyanis az originális kutatások és új tudományos eredményeket bemutató cikkek feldolgozása volt. Azon szisztematikus (vagy strukturált) irodalmi áttekintéseket, amelyek a Sanfilippo szindróma szempontjából releváns referenciát tartalmazhattak nem zártuk ki.
- iv. *Nem tartalmaz klinikai adatot (laboratóriumi- vagy állatkísérlet, preklinikai vizsgálat, egyéb nem klinikai adatra épülő vizsgálat)*
  - Alapvetően laboratóriumi- és állatkísérleteket, preklinikai vizsgálatokat zártuk ki ebben a lépésben.
- v. *Esettanulmány vagy esetsorozat vizsgálat*
  - A betegség ritkasága miatt nem határoztunk meg minimális bevont betegszámot, de ha az absztrakt esettanulmányként definiálta a tanulmányt, vagy ha esetbemutatók történtek egyértelműen epidemiológiai becslés nélkül, akkor az adott tanulmányt kizártuk ebben a lépésben.
- vi. *Sanfilippo betegségről epidemiológiai adatot nem tartalmazó tanulmány*
  - Minden olyan tanulmányt, amely potenciálisan nem tartalmazhatott epidemiológiai információkat a Sanfilippo betegségről kizártuk ebben az utolsó lépésben.

Amennyiben egy rekordot nem zártunk ki a fenti kritériumok mentén, úgy azt relevánsnak minősítettünk, tehát bevonásra került a következő fázisba, ahol a tanulmány teljes szövege elemzésre került (full text evaluation).

#### 4.1.4 Teljes szöveges vizsgálat és adatkinyerés

A cím és absztrakt szűrést követően a fennmaradó, relevánsnak tekintett tanulmányok teljes szövegét tartalmazó PDF dokumentumok letöltésre kerültek. A publikációk teljes változatát egy kutató olvasta el és döntött a publikált eredmények relevanciájáról. Amennyiben egy tanulmány nem közölt releváns adatot, úgy az kizárásra került. A kulcsfontosságú adatokat Microsoft (MS) Excel-ben kialakított adatkinyerő táblákba rögzítettük. A gyakorlatban első lépésben egy próba adatkinyerést végeztünk, aminek keretében az adatkinyerő MS Excel fájlt segítő megjegyzésekkel és egy példa tanulmánnyal együtt továbbítottuk az összes résztvevő kutatónak. Az adatkigyűjtők öt, véletlenszerűen kiválasztott tanulmányt dolgoztak fel. A próba adatkigyűjtést követően az adatkinyerő táblát a tapasztalatok és megjegyzések szerint véglegesítettük. Mindegyik esetben két kutató egymástól függetlenül dolgozta fel a bevont tanulmányokat és gyűjtötte ki a releváns adatokat. Az „ütközéseket” nyílt diszkusszió keretében közösen oldották fel.

Az adatkinyerés a kutatási kérdés szempontjából releváns aspektusokra korlátozódott. A tanulmány általános jellemzői közül a következőket vontuk be az adatkinyerésbe:

- szerző és publikáció éve,
- ország, földrész,
- tanulmány célja, eredmények/fő következtetések,
- vizsgálati elrendezés, adatok forrása,
- követési idő hossza (amennyiben lehetséges), vizsgálati periódus,
- adatok reprezentativitása az adott országra vonatkozóan, a referencia populáció mérete,
- a születés előtti diagnózisok bevonása és az alapító hatás vizsgálata.

Továbbá a következő Sanfilippo szindróma specifikus adatok kerültek kigyűjtésre a különböző altípusoknak (A-D) megfelelően:

- Sanfilippo szindrómában szenvedő betegek száma,
- etnikai háttér, betegek életkora a vizsgálat kezdetekor, betegek életkora a diagnóziskor, túlélés,
- klinikai jellemzők



- epidemiológiai mutatók: prevalencia, incidencia, és élettartam-kockázat (lifetime risk), egyéb publikált epidemiológiai mutatók
- epidemiológiai mutató számítási módszere
- betegség kezdete (életkor a diagnóziskor)
- túlélési és mortalitási adatok

A kutatás során az eredmények leíró szintézise történt meg, a gyűjtött betegséggyakorisági adatok kvantitatív (mennyiségi) szintézise (metaanalízise) nem kecsegtetett érdemi hozzáadott értékkel.

#### *4.1.5 A tudományosan széles körben elfogadott epidemiológiai mérőszámok*

Az elemzés során a tudományosan elfogadott definíciókat használtuk az epidemiológiai mutatószámok kalkulációs módszertanához. A mérőszámokat és a számítási módszertanukat az 6. táblázat tartalmazza. A tanulmányokban szereplő mutatók a számítási módszertan alapján újrakategorizálásra kerültek a táblázatnak megfelelően.

6. táblázat Tudományosan elfogadott epidemiológiai mérőszámok és számításuk

<b>Mérőszám</b>	<b>Számítási módszertan</b>
<b>Incidenciasűrűség (Incidence rate)</b>	Az új esetek száma egy adott betegségtől mentes populációban egy adott időtartam alatt osztva a populációban mért eseménymentes személy-idő összegével (pl. személyévben kifejezve), mely idő alatt a populáció tagjai ki voltak téve az esemény (betegség) kockázatának.
<b>Kumulatív incidenciacumuláció, incidenciaproporció</b>	Az új esetek száma egy adott betegségtől mentes populációban egy adott időtartam alatt osztva ugyanazon populáció nagyságával megfigyelési időtartam kezdetekor.
<b>Élettartam-kockázat (Lifetime risk)</b>	Élettartam kockázat a kumulatív incidenciacumuláció egy speciális esete, ahol a vizsgálati időtartam a teljes hátralévő élethossz. Amennyiben a hátralévő élettartamot a születéstől vizsgáljuk, úgy születéskori élettartam-kockázatról (lifetime risk at birth) beszélhetünk.
<b>Pont prevalencia (Point prevalence)</b>	Egy adott időpontban az esetek száma osztva a populáció teljes számával. (A betegek aránya a populációban adott időpontban.)
<b>Születési prevalencia (Birth prevalence)</b>	Az esetek száma (beleértve a rendellenességeket az élve születetteknél, spontán magzati halálokat vagy betegség miatti művi abortuszt amennyiben van elérhető adat) osztva az összes élve születések (vagy élve és halva születések) számával.

## 4.2 A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás módszertana (Zelei et al., 2016)

### 4.2.1 *Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek*

Az árva gyógyszerek számának növekedésével mind élenkebb érdeklődés kíséri ezen gyógyszerek értékének meghatározását. A kiindulópont a legtöbb esetben a klasszikus technológiaértékelési eszköztár. Számos tanulmány született a témában a szakértői véleményektől a szofisztikált empirikus kutatásokig, melyek hol általánosan foglalkoznak az árva gyógyszerek értékével, hol pedig egy-egy specifikus technológiaértékelési elem mélyebb elemzésére fókuszálnak. További tanulmányok a jelenlegi eszközök korlátainak feltárását és elemzését tűzték ki célul, esetleg javaslatokkal élnek a meglévő korlátok feloldására. Fellelhetőek olyan publikációk is, ahol addicionális elemeket javasolnak beemlíni az árva gyógyszerek értékelésébe.

Az irodalomkutatás elvégzéséig nem készült Közép-Kelet-Európában olyan átfogó tanulmány, mely az árva gyógyszerek értékelésével mind a klasszikus HTA keretek között, mind pedig kiegészítő elemeket beemelve foglalkozna. Egy kifinomultabb értékelő rendszer kialakításához ezért jelentős hozzáadott értékkel bír a nemzetközileg publikált tanulmányok szisztematikus áttekintése és ezek eredményeinek szintetizálása. A kutatás célja, hogy megalapozott javaslatot tehessünk a jelenlegi elemek finomhangolására vagy újragondolására, illetve új értékelő kritériumok beemelésére. Regionális szűkítést nem alkalmaztunk, azonban külön hangsúlyt kaptak a közép-kelet-európai régióban publikált tanulmányok, hogy hazánkra vonatkozóan még relevánsabb következtetéseket lehessen levonni. Az eredmények közép-kelet-európai fókuszról való bemutatása hiánypótló.

A kutatásban a szerzőn kívül Szegedi Márta, Fata Dániel, Molnár Mária Judit és Kaló Zoltán vett részt. A szerző hozzájárult a kutatás tervezéséhez, az adatok gyűjtéséhez, azok elemzéséhez és értelmezéséhez, valamint a tudományos kézirat kidolgozásához. A kutatást a szerző koordinálta. Szegedi Márta részt vett a kutatás tervezésében, az adatok értelmezésében és a kézirat kidolgozásában. Fata Dániel részt vett a tanulmányok cím és absztrakt szűrésében, illetve az adatkinyerésben. A kutatás tudományos vezetője Molnár Mária Judit és Kaló Zoltán volt, akik a kutatás minden lépését felügyelték és biztosították az elvégzett tudományos munka szakmai igényességét.

#### 4.2.2 Keresési stratégia

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk a PubMed és Scopus adatbázisokban, hogy a ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelésére vonatkozóan releváns tanulmányokat azonosítsunk. A szisztematikus irodalmi áttekintést a nemzetközileg széles körben elfogadott PRISMA irányelv szerint végeztük és összegeztük (Liberati et al., 2009, Moher et al., 2009).

A keresések során nem használtunk nyelvi vagy a tanulmány megjelenési idejére vonatkozó szűkítést, azonban a későbbiekben a 2000 januárja előtt publikált cikkeket kizártuk, ugyanis Európában az árva gyógyszer nem létezett, mint jogi entitás. A keresési kifejezések közé olyan szavak angol megfelelői tartoztak, mint „ritka betegség” vagy „árva gyógyszer, illetve „támogatás”, „közfinanszírozás”, „értékelés”, „hatékonyság”, „HTA”, „küszöbérték”, „döntés”, „politika” vagy „bizonyíték”. A részletes keresési stratégiát a keresés dátumával és a találatok számával az 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat Keresési stratégiák a Scopus és PubMed adatbázisokban a keresés dátumával és a találati számokkal

Adatbázis/ forrás	Keresési stratégia	Keresés dátuma	Találatok száma
Scopus (Embase)	(( TITLE ( rare disease* ) OR TITLE ( orphan ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( reimburse* ) OR TITLE-ABS-KEY ( evaluation ) OR TITLE-ABS-KEY ( effective* ) OR TITLE-ABS-KEY ( assess* ) OR TITLE-ABS-KEY ( hta ) OR TITLE-ABS-KEY ( threshold ) OR TITLE-ABS-KEY ( decision ) OR TITLE-ABS-KEY ( policy ) OR TITLE-ABS-KEY ( evidence ) ) ) )	01/04/2015	1905
PubMed (Medline)	(((((rare disease*[Title]) OR orphan[Title])) AND (((((((reimburse*[Title/Abstract]) OR evaluation[Title/Abstract]) OR effective*[Title/Abstract]) OR assess*[Title/Abstract]) OR HTA[Title/Abstract]) OR threshold[Title/Abstract]) OR decision[Title/Abstract]) OR policy[Title/Abstract]) OR evidence[Title/Abstract])))	01/04/2015	759

#### 4.2.3 Cím és absztrakt szűrés (*Title and Abstract screening*)

A keresési találatok rekordjait (címek és absztraktok) letöltöttük és importáltuk az EndNote referenciakezelő szoftverbe (EndNote X6 v.6.0.1.). Az adatbázisok közötti átfedés miatt első lépésben eltávolítottuk a duplikátumokat. Ennek elvégzésében az EndNote beépített „Deduplicate” funkciója volt segítségünkre, azonban minden rekordot manuálisan ellenőriztünk az eltávolítás előtt. A cím és absztrakt szűrést két független kutató végezte; a személyek bírálata közötti ütközéseket a kutatás vezetőjeként, személyesen oldottam fel. A releváns tanulmányok azonosításához kizárási kritériumokat definiáltunk. A kizárási kritériumokat hierarchikus sorrendben építettük fel, első lépésben megvizsgáltuk, hogy egy tanulmány kizárandó-e az első kritérium alapján, amennyiben nem lehetett kizárni, úgy az tovább lépett a második kritériumra, ahol szintén megvizsgáltuk, hogy kizárható-e és így tovább.

Az előre meghatározott kizárási kritériumok az alábbiak voltak:

- i. Publikálás dátuma 2000 előtti
- ii. Nem angol nyelvű cikk
- iii. Nem specifikus cím, angol absztrakt nélkül
  - Specifikus címnek minősítettük, ha valami a címben rögzítette, hogy a kutatás számára releváns témát dolgoz fel, például ‘evaluation of orphan medicines’. Minden más nem specifikus cím volt és amennyiben nem társult hozzá angol absztrakt úgy itt kizárásra került.
- iv. A publikáció témája egyértelműen irreleváns
  - Példaképpen: Afrikai árvák, árva-receptorok (receptorok melyek endogén ligandja még nem azonosított)
- v. Klinikai kutatások releváns témára való utalás nélkül
  - Példaképpen: egy ritka betegség molekuláris hátterét vagy progresszióját leíró tanulmányok
- vi. Egyéb általános publikáció, amely az árva gyógyszerekre vonatkozik azonban bizonyos, hogy értékelésre vonatkozó információt nem tartalmaz
  - Példaképpen: az árva gyógyszerek szabályozási környezetének bemutatása, regiszterekhez kapcsolódó klinikai tanulmányok

#### *4.2.4 Teljes szöveges vizsgálat és adatkinyerés*

A cím és absztrakt szűrést követően megmaradt tanulmányok teljes változata letöltésre került. A publikációk teljes változatát egy független kutató olvasta el és döntött a publikált eredmények relevanciájáról. Amennyiben egy tanulmány nem közölt releváns adatot, úgy az kizárásra került. A releváns adatokat Microsoft (MS) Excel-ben kialakított adatkinyerő táblákba rögzítettük. Rögzítésre került a tanulmányok általános karakterisztikája, úgymint a tanulmány fő fókusza/célja, fő konklúziója, illetve az ország. Ezt követően az adatok kinyerése a technológiaértékelés fő összetevőivel összhangban történt, így külön oszlopot kapott a hatásosság, az eredményesség, a költséghatékonyság, a költségvetési hatás és a méltányosság. Az adott elemre vonatkozó minden releváns információ gyűjtésre került legyen az az adott paraméter használhatósága vagy limitációja, fejlesztési javaslat vagy számszerű érték. Külön kigyűjtésre kerültek azok az addicionális elemek, melyek nem tartoztak egyik fenti technológiaértékelési összetevőbe sem, de a szerzők fontosnak tartották az терапия értékének meghatározásakor. A szisztematikus irodalmi áttekintés célja volt, hogy átfogó képet nyújtson a tudományos szakirodalomban megjelenő potenciális érték meghatározó tényezőkről (value drivers), ezért a tanulmányok által bemutatott bizonyítékok szintjére (minőségére) vonatkozóan semmilyen korlátozást nem alkalmaztunk. Szerkesztői állásfoglalások (editorial), levelek (letter), valamint áttekintések (review) is szerepeltek a bevont cikkek között, azonban tanulmányok típusa minden esetben rögzítésre került.

A kinyert adatok kvalitatív szintézise történt meg, mivel a gyűjtött információk jellege nem tette lehetővé kvantitatív (mennyiségi) szintézis vagy további metaanalízis elvégzését. További korlátot jelentett, hogy kutatás során hatóságok, jogalkotó szervek vagy technológiai értékelő irodák által létrehozott szürke irodalmat (elemzések, értékelések, iránymutatások) nem vizsgáltuk.

### 4.3 Az árva gyógyszerek költségvetési hatására vonatkozó magyarországi közfinanszírozói adatkérés módszertana

#### 4.3.1 *Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek*

Az árva gyógyszerek egyenként legtöbbször csekély kasszahatással bírnak, ugyanakkor a nemzetközi tapasztalatok szerint a készítmények növekvő száma miatt az összesített kasszahatásuk már jelentős mértéket ölt. Az árva gyógyszerek hazai kasszahatására eddig hiányos adatok álltak rendelkezésre, ezért 2015 végén adatigényléssel fordultunk az gyógyszerkasszákat felügyelő szervhez, az Országos Egészségbiztosítási Pénztárhoz (jelenleg Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK)). Az eredményeinket a nemzetközileg publikált adatokkal vettem össze.

A kutatásban a szerzőn kívül Szegedi Márta, Molnár Mária Judit és Kaló Zoltán vett részt. A szerző hozzájárult a kutatás tervezéséhez, az adatkérés kialakításához, az adatok elemzéséhez és értelmezéséhez, valamint a tudományos kézirat kidolgozásához. A kutatást Szegedi Márta koordinálta. Szegedi Márta részt vett a kutatás tervezésben, az adatkérés kialakításában, az adatok elemzésében és értelmezésében, valamint a tudományos kézirat kidolgozásában. A kutatás tudományos vezetője Molnár Mária Judit és Kaló Zoltán volt, akik a kutatás minden lépését felügyelték és biztosították az elvégzett tudományos munka szakmai igényességét.

#### 4.3.2 *Adatkérés tartalmának kialakítása*

Az adatigényléshez első lépésben meghatároztuk azon gyógyszerek körét, melyek az adatkérés időpontjában forgalmazási engedéllyel rendelkeztek az Európai Unióban. Az Orphanet honlapján közzétett lista alapján 83 árva gyógyszert azonosítottunk. A 83 gyógyszert tartalmazó listát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) gyógyszeradatbázisában visszaellenőriztünk. (Orphanet: List of Orphan Drugs with MA; European public assessment reports (EPAR) for human medicines published by the European Medicines Agency (EMA))

Az adatigénylés során célunk volt, hogy meghatározzuk, hogy a 83 készítmény közül hány gyógyszer érhető el hazánkban közfinanszírozásban. Közfinanszírozásnak tekintettük a társadalombiztosítás keretében támogatott árva gyógyszereket. Ezalatt a járóbeteg ellátásban, vényalapon történő, kiskereskedelmi gyógyszertárakban kapható készítményeket és/vagy az

intézményi (kórházi) felhasználás keretében elérhető készítményeket értettük. Megkülönböztettük az egyedi méltányosság keretében finanszírozott készítményeket, mivel itt a hozzáférés jelentős korlátokba ütközhet. Egyedi méltányossági igényt a legtöbb Európai Unióban forgalomban lévő gyógyszerre be lehet nyújtani, a NEAK egyedi alapon bírálja el ezeket az igényeket. Szinte bizonyos, hogy nem érkezett a standard finanszírozásból kizoruló árva készítmények mindegyikére egyedi kérelem, mivel valószínűleg hazánkban nem diagnosztizáltak beteget minden ritka betegségterületen.

Az árva gyógyszerek kasszahatásának vizsgálatára a társadalombiztosító által az adatkérésünket megelőző két évben (2013 és 2014) kifizetett országos szintű összesített kiadási adatokat igényeltük. Ebben helyet kaptak mind a standard társadalombiztosítási támogatásban részesülő készítmények, mind pedig a speciális, egyedi keretek között támogatásban részesült készítmények.

Az adatkérés tartalmazta a 'Kutatásvezetők kérelmét' a 'Közzadatok újrahasznosítására irányuló adatkérő lapot' és a 'Kérdőívsablont'.

#### *4.3.3 Az adatigénylés eredményeinek elemzése*

A hazánkban elérhető árva gyógyszerek számát a korábbi irodalmi adatokkal vettem össze. Az árva gyógyszerek összesített kasszahatását az adott évi teljes hazai gyógyszerkasszához és a teljes egészségügyi büdzséhez viszonyítottam. Az gyógyszerkassza és a teljes egészségügyi büdzsé nagyságát a Központi Statisztikai Hivatal által publikált adatok alapján határoztam meg. Az eredményeinket korábban publikált nemzetközi adatokkal vettem össze. Értékeltem, hogy hazánkban arányaiban mekkora terhet jelentenek az árva gyógyszerek támogatása a közfinanszírozó számára.

### 4.4 Módszertan az árva gyógyszerek költséghatékonysági rátáinak betegséggyakorisággal és inkrementális egészségnyereséggel való összefüggésének elemzésére

#### *4.4.1 Módszertan indoklása és kutatásban részt vevő személyek*

A tudományos irodalom megosztott az árva gyógyszerek költséghatékonyságának értékelését illetően. Számos szakértő szerint az árva készítmények klasszikus értelemben



nem lehetnek költséghatékonyak, azonban vannak olyan vélemények is, melyek szerint csak bizonyos igen ritka betegségek esetén engedhető meg, hogy az árazás jelentősen a hagyományos küszöbértékek felett történjen. Az árva gyógyszerek költséghatékonyságának vizsgálatára a technológiaértékelés terén mértékadó Egyesült Királyságot választottam, ugyanis itt már hosszú ideje explicit költséghatékonyági küszöbértéket használnak és hosszú ideje nyilvánossá teszik a technológiaértékelő iroda (NICE) elemzéseit, így azok szabadon hozzáférhetőek, kutathatóak és elemezhetőek. Vizsgáltunkban arra szerettünk volna választ találni, hogy az árva gyógyszerek milyen arányban költséghatékonyak klasszikus küszöbérték mellett, illetve, hogy létezik-e összefüggés a gyógyítandó betegség gyakorisága és az inkrementális költséghatékonyági ráta (ICER) között.

Többször megjelenő, fontos érv az árva gyógyszerek értékének meghatározásakor, hogy az addig gyógyíthatatlan betegeknek életmentő, az életkilátásokat és az életminőséget jelentősen javító terápiák, azaz jelentős hozzáadott egészségnyereséget (hozzáadott QALY-t) képesek elérni. Példaképpen, egy nemrégiben kiadott NICE ajánlás azt javasolja, hogy azok a kezelések, amelyek jelentős hozzáadott egészségnyereséget nyújtanak jelentősen magasabb, 300 ezer font/QALY küszöbértékkel szemben kerüljenek elbírálásra. Ez az általánosan alkalmazott NICE küszöbérték (30 ezer font/QALY) mintegy tízszerese (NICE, 2017). Az értékelő riportokban szereplő költség-hasznossági elemzéseket alapul véve megvizsgáltuk azt a hipotézist, hogy a jelentős hozzáadott egészségnyereséggel bíró terápiák (magas inkrementális QALY nyereség/fő) esetén találkozunk-e relatív magasabb árakkal. Relatív magasabb árazás alatt tehát jelen dolgozatban azt értem, ha az inkrementális költség-hatékonyági ráta (ICER) a szokásosnál (küszöbértéknél) magasabb értéket vesz fel.

A kutatásban a szerzőn kívül Csanádi Marcell és Kaló Zoltán vett részt. A szerző hozzájárult a kutatás tervezéséhez, az adatok gyűjtéséhez, illetve azok elemzéséhez és értelmezéséhez. A kutatást a szerző koordinálta. Csanádi Marcell részt vett a kutatás tervezésben, az adatgyűjtés kialakításában, az adatok elemzésében és értelmezésében, illetve az bemutatást jelentősen segítő ábrák megalkotásában. A kutatás tudományos vezetője Kaló Zoltán volt, aki a kutatást felügyelte és biztosította az elvégzett tudományos munka szakmai igényességét.

#### *4.4.2 Technológiaértékelő riportok keresési stratégiája*

2015 decemberében az Orphanet adatbázisában 84 forgalmazási engedéllyel rendelkező árva gyógyszert azonosítottunk. A 84 készítmény esetében a gyógyszernevre és hatóanyagra vonatkozóan kereséseket végeztünk a National Health Service, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) és a CRD/CHE Technology Assessment Group of University of York honlapján, illetve Google keresésekkel további releváns technológiaértékelő riportokat kívántunk azonosítani a szürkeirodalomban az egyes gyógyszerekre vonatkozóan.

#### *4.4.3 Adatgenerálás*

Az azonosított riportok teljes szöveges formában letöltésre kerültek. A riportok teljes változatának elolvasását követően döntés született az eredmények relevanciájáról. Amennyiben egy riport nem közölt releváns adatot, úgy az kizárásra került. A releváns adatokat Microsoft (MS) Excel-ben kialakított adatkinyerő táblákba rögzítettük. Releváns adatnak minősült az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER) amennyiben költség-hasznossági elemzés készült. Ezen túl az elemzést jellemző további adatok is rögzítésre kerültek, úgymint forrás, publikálás éve, indikáció, komparátor technológia, az elemzés időhorizontja, érzékenység vizsgálat típusa. Ezen felül amennyiben elérhető volt a riportokból kinyertük a gyógyszerek által generált egy főre eső hozzáadott egészségnyereséget (inkrementális QALY). Minden elemzésnél a riport által meghatározott alapeset (base case) volt mérvadó, ennek eredményei kerültek rögzítésre.

Az indikációs betegségek pont prevalencia értékei az Orphanet által évente elkészített ritka betegségek gyakoriságára vonatkozó jelentése alapján lettek meghatározva (Orphanet, 2018b).

#### *4.4.4 A betegséggyakoriság, a hozzáadott egészségnyereség és a költséghatékonysági ráta kapcsolatának elemzése (Zelei és Csanadi, 2017)*

Először az ICER értékeket a betegséggyakoriság függvényében ábrázoltuk. Az elemzés során a betegséggyakoriság és az ICER értékek trendszerű kapcsolatát teszteltük. Legkisebb négyzetek módszerével görbét illesztettünk és vizsgáltuk a determinációs

együttható ( $R^2$ ) nagyságát. A  $R^2$  értéke megadja, hogy az ICER varianciájából mennyit képes megmagyarázni a becsült görbe, tökéletes illeszkedésnél az érték 1 (vagy 100%).

Második lépésben az ICER értékeket a hozzáadott egészségnyereség függvényében ábrázoltuk és a betegséggyakoriságokat az adatpontok nagyságával szimbolizáltuk. Előzetes hipotézisünket, miszerint nagyobb egészségnyereség és/vagy ritkább célbetegség magasabb ICER értéket feltételez, egy egyszerű index módszer kialakításával teszteltük. Az alábbi formula adta meg az index számítását:

$$\text{Árazási index} = \frac{\text{"inkrementális QALY nyereség betegenként"}}{\text{"betegség prevalencia" x "ICER"}}$$

Az árva gyógyszereket a képlet segítségével hasonlítottuk össze. Az eredmények alapján egymáshoz képest relatíve 1) felülárazott; 2) „fair” árazású és 3) alulárazott gyógyszereket különböztettünk meg. Egy második szcenárió elemzésben a betegségek gyakoriságában mutatkozó nagyságrendi különbséget logaritmikus transzformációval csökkentettük és vizsgáltuk az eredményekre gyakorolt hatást. Referenciapont hiányában a módszer korlátja, hogy csak a csoporton belüli gyógyszerek egymáshoz viszonyított árazását képes értékelni.

## 5 Eredmények

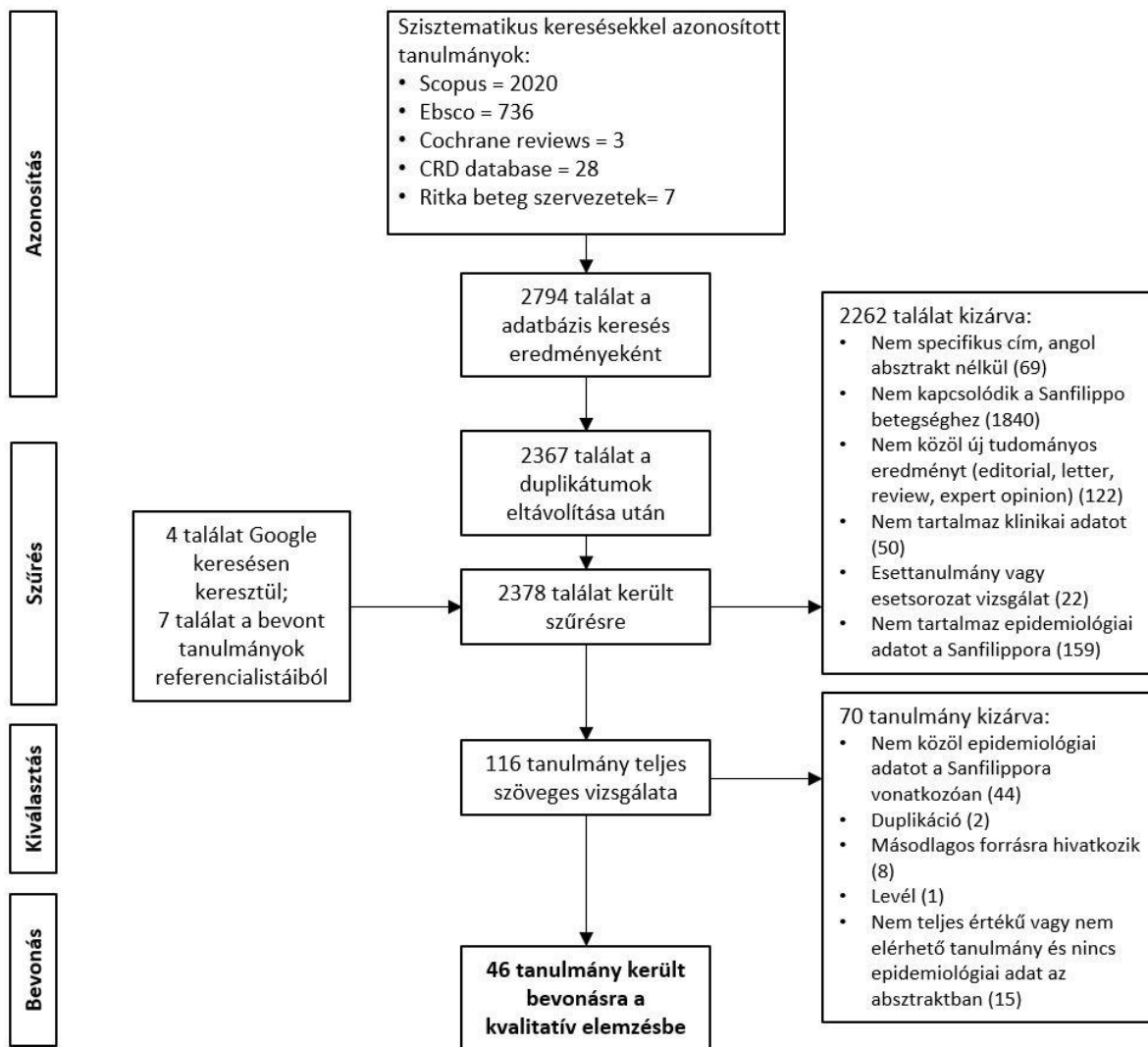
### 5.1 A Sanfilippo szindróma gyakoriságára vonatkozó szisztematikus irodalomkutatás összefoglaló eredményei (Zelei et al., 2018)

#### 5.1.1 *Sanfilippo szisztematikus irodalomkeresés és a tanulmányok szűrésének eredménye*

A tudományos adatbázisokban, illetve a ritka betegségekkel foglalkozó szervezetek honlapjain végzett szisztematikus irodalomkereséseken keresztül összességében 2794 tanulmányt azonosítottunk. A duplikátumok szűrését követően 2367 találat maradt az azonosított publikációk közül. 11 további tanulmányt vontunk be a kutatásba a „szürke” irodalomban történt keresésekkel (Google keresés), illetve a tanulmányok teljes szövegének olvasásakor a releváns referenciák azonosítására alkalmazott „hólabda” módszerrel. Ezen tanulmányok szintén átestek cím és absztrakt szűrésen.

Összességében 2378 tanulmány került cím és absztrakt szűrésre. A 2378 rekordból 2262 került kizárára valamely kizárási kritérium mentén. A kizárás okát és a számokat a 6. ábra összegzi. A cím és az absztrakt szűrését követően 116 cikk teljes szöveges változatának elemzése történt meg. Ebben a fázisban 70 tanulmányt zártunk ki. 15 tanulmány esetében a kizárás oka az volt, hogy nem volt elérhető angol nyelvű teljes szöveges változat és az absztrakt nem tartalmazott epidemiológiai adatokat az Sanfilippo betegségről. Két duplikátumot azonosítottunk és egy „levél” formátum is a kizárt cikkek közé került. 8 tanulmány esetében a publikált epidemiológiai adatok másodlagos forrásra hivatkoztak, az idézett cikkek vagy szerepeltek az elemzésben vagy új referenciaként azonosításra kerültek. További 44 tanulmány nem tartalmazott epidemiológiai adatokat a Sanfilippo szindrómáról. A folyamat végén 46 tanulmány került be az adatkinyerés fázisába. A keresés és szűrés folyamatát a 6. ábra összegzi.

6. ábra Sanfilippo szindróma irodalomkeresési és szűrési folyamat eredménye



### 5.1.2 Az azonosított tanulmányok általános karakterisztikája

Az elemzésbe bevont 46 tanulmány a világ 32 különböző országára vonatkozóan tartalmazott releváns epidemiológiai adatot. Az elemzéseket szinte kivétel nélkül (44 elemzés 46 tanulmányból) retrospektív módon, már meglévő adatokon végezték el, egy esetben retrospektív elemzést és prospektív utánkövetést is tartalmazott a vizsgálat. Két áttekintő tanulmány került még be a 46 cikk közé, mely nem közölt referenciát a bemutatott epidemiológia adataira vonatkozóan.

Az epidemiológiai szempontból mérvadó elemzések többsége (26 elemzés 46 tanulmányból) egy vizsgálati időszakban azonosított Sanfilippo szindrómában szenvedő betegek számát az általános populációhoz, azaz az adott területen egy meghatározott időszak alatt történt élve születések számához viszonyította. Ezen tanulmányok kívántak releváns becslést adni az adott ország szempontjából a betegség gyakoriságára nézve. A további vizsgálatok referencia csoportként valamilyen kiválasztott alpopulációt határoztak meg és ezen belül vizsgálták a betegség gyakoriságát. Legjellemzőbb a nagyobb betegségcsoportokon belüli relatív gyakorisági mutatók (pl. Sanfilippo betegek aránya a veleszületett metabolikus rendellenességben szenvedők között, Sanfilippo betegek aránya a lizoszómális tárolási betegségben szenvedők között). Nem találtunk olyan tanulmányt, mely nagyszámú beteget vont be a vizsgálatba (populációs mintavételezés, szűrés) és ezen populáción belüli gyakorisági adatokat mutatott volna be. Számos tanulmány különböztette meg a Sanfilippo altípusait és közölt egyedi adatokat ezekre vonatkozóan.

Az MPS III diagnózist 36 esetben emberi sejtekben (fibroblasztokban, leukocitákban), vérplazmával vagy szérummal végzett enzimvizsgálattal állították fel. Egy vizsgálat mutációs analízist használt, továbbá négy vizsgálatban alkalmaztak kevésbé szenzitív és specifikus vizelet GAG analízist. Öt vizsgálat nem tette közzé az MPS III diagnózisának módját.

## 5.2 Módszertani kihívások a ritka betegségek gyakoriságának becslésében

### 5.2.1 *A tanulmányokban használt epidemiológiai mérőszámok és azok számítási módszertana*

A betegség epidemiológiája szempontjából legfontosabb 26 tanulmány 11 különböző epidemiológiai fogalmat használt a Sanfilippo szindróma gyakoriságának jellemzésére. A használt fogalmakat a 8. táblázat összegzi.

8. táblázat A tanulmányokban használt epidemiológiai mérőszámok

Megnevezés	Tanulmányok száma
incidence	9
birth prevalence	5
prevalence	2
frequency	2
incidence rate	2
cumulative incidence rate	1
prevalence rate	1
live-birth prevalence	1
estimated birth incidence	1
birth incidence	1
crude incidence rate	1

A listát áttekintve látható, hogy a szerzők számos kifejezést használtak, ami több esetben pontatlan (pl. incidence vagy prevalence) vagy hibás (pl. birth incidence). A változatos fogalomhasználat ellenére a mutatószámok mögött rejlő módszertanban azonban hasonlóságokat lehetett felfedezni. Gyakorisági sorrendben alapvetően az alábbi három jellemző módszertani megközelítés azonosítható:

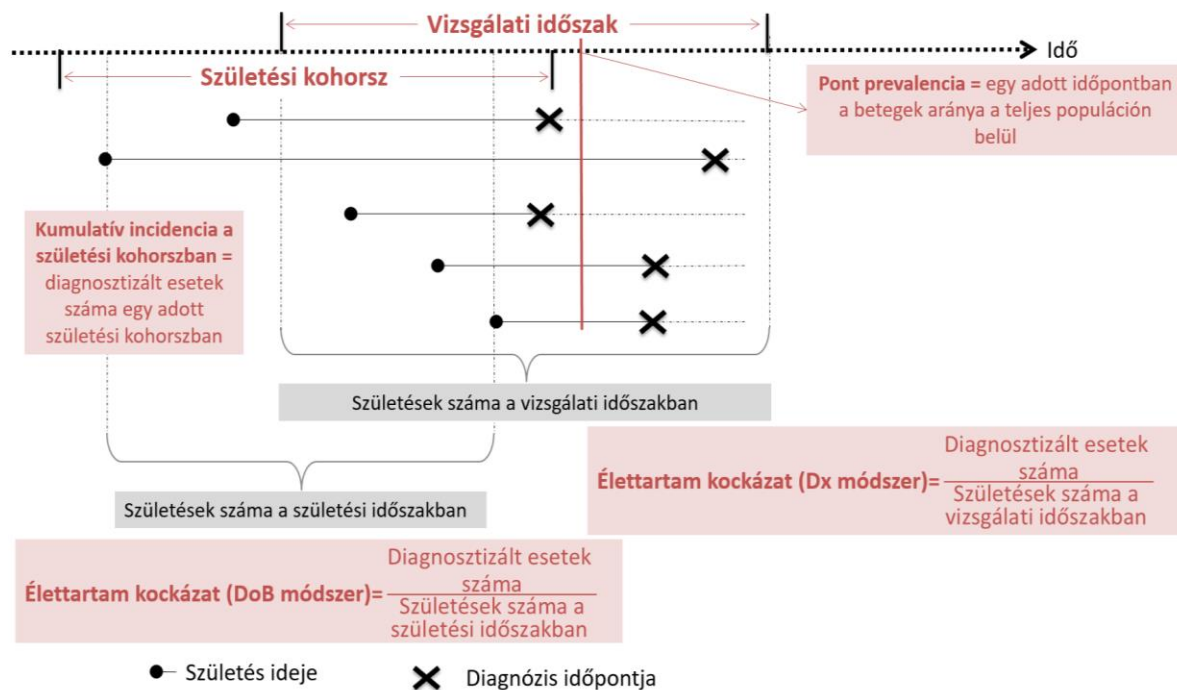
1. egy meghatározott vizsgálati időszakban azonosított (diagnosztizált) betegek számát viszonyították ugyanazon vizsgálati időszakban az adott területre (országra) vonatkozó élve születések számához (18 tanulmány);
2. egy meghatározott vizsgálati időszakban azonosított (diagnosztizált) betegek számát viszonyították az azonosított betegek születési dátumai által meghatározott időintervallumban az adott területre (országra) vonatkozó élve születések számához (5 tanulmány);
3. egy választott időintervallum által meghatározott születési kohorszban keresték a diagnosztizált esetek számát (3 tanulmány) egy követési időszak alatt.

A legtöbb esetben a betegség és a rendelkezésre álló adatok jellegéből fakadóan olyan retrospektív elemzések készültek, ahol kórházi adatbázisokból gyűjtötték össze az adott területre (országra) és időszakra eső diagnózisokat és ezt viszonyították az adott területre (országra) és időszakra vonatkozó születésszámhoz. Az első két számítási módszertan nem

felel meg egyetlen epidemiológiai mutatószám tudományosan elfogadott kalkulációs módszerének sem. A használt vizsgálati elrendezés tehát nehézséget jelentett a szerzők számára az epidemiológiai fogalmak adekvát használatára vonatkozóan. Az első két módszert ((1) és (2)) korábban már leírta a szakirodalom. Foss és társai (2013) – jelen tanulmányhoz hasonlóan – egy ritka betegség, a Krabbe-kór epidemiológiáját vizsgálták és azonosították az első két kalkulációs módszert. A szerzők amellet érvelnek, hogy olyan betegségek esetén, ahol a tünetek megjelenése és a diagnózis nem (kizárólag) a születés környékén történik, ott születési prevalenciáról (birth prevalence) kevésbé beszélhetünk, a betegség gyakoriságát az élettartam kockázat jobban kifejezi. Első módszert (1) diagnosztikus időtartam vagy „Dx” módszernek, a második módszert (2) „date-of-birth” (születési dátum) vagy „DoB” módszernek nevezték el (Foss et al., 2013). A harmadik azonosított számítási módszer (3) egy tiszta mutatót, a betegség kumulatív incidenciáját vizsgálja az adott születési kohorszban. A Sanfilippo betegség a születést követően évekkel is megjelenhet, így a fentebb leírtakkal összhangban az élettartam kockázat (lifetime risk) használata helyes. Ezzel párhuzamosan az általunk azonosított első (1) és második (2) számítási módszer megfeleltethető a Dx és a DoB módszernek, így az egyes mérőszámokat ennek megfelelően soroltuk be. Az azonosított mutatószámok típusait grafikusán a 7. ábra szemlélteti. A tanulmányokban használt fogalmakat és a használt számítási módszer alapján történt besorolást a 9. táblázat összegzi.

*7. ábra Az azonosított mutatószámok típusai*





9. táblázat A tanulmányokban használt fogalmak és a használt számítási módszer alapján történt besorolás

Szerző, évszám	Tanulmányban használt fogalom	Név a számítási módszer alapján
Al-Jasmi et al. (2013)	birth prevalence	Élettartam kockázat (DoB)
Al-Maawali et al. (2012)	birth prevalence	Élettartam kockázat (Dx)
Angelis et al. (2015)	prevalence	Élettartam kockázat (Dx)
Applegarth et al. (2000)	incidence	Kumulatív incidenciája a születési kohorszban
Baehner et al. (2005)	cumulative incidence rate	Élettartam kockázat (Dx)
Dionisi-Vici et al. (2002)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Gómez et al. (2012)	frequency	Élettartam kockázat (Dx)
Héron et al. (2011)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Hult et al. (2014)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Hutchesson et al. (1998)	incidence	Kumulatív incidenciája a születési kohorszban
Joshi et al. (2002)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Jurecka et al. (2015)	prevalence rate	Élettartam kockázat (Dx)
Krabbi et al. (2012)	live-birth prevalence	Élettartam kockázat (DoB)
LeBowitz et al. (2016)	estimated birth incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Lin et al. (2009)	birth incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Lowry et al. (1990)	frequency	Élettartam kockázat (Dx)

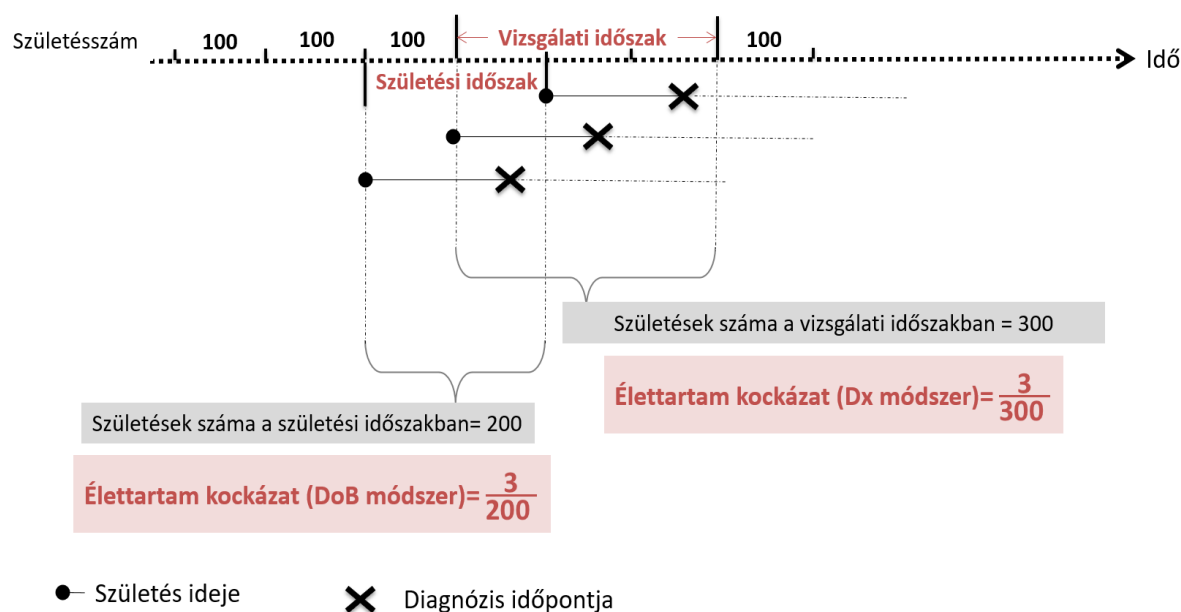
Szerző, évszám	Tanulmányban használt fogalom	Név a számítási módszer alapján
Malm et al. (2008)	incidence	Kumulatív incidencia a születési kohorszban
Meikle et al. (1999)	prevalence	Élettartam kockázat (Dx)
Menéndez-Sainz et al. (2012)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Moammar et al. (2010)	incidence	Élettartam kockázat (Dx)
Nelson (1997)	incidence rate	Élettartam kockázat (Dx)
Nelson et al. (2003)	incidence rate	Élettartam kockázat (Dx)
Pinto et al. (2004)	birth prevalence	Élettartam kockázat (DoB)
Poorthuis et al. (1999)	birth prevalence	Élettartam kockázat (DoB)
Poupětová et al. (2010)	birth prevalence	Élettartam kockázat (DoB)
Ben Turkia et al. (2009)	crude incidence rate	Élettartam kockázat (Dx)

9. táblázat alapján a publikációk által használt számítási módszertan és terminológia között nehéz egyértelmű párhuzamot vonni. A kumulatív incidenciát mindhárom tanulmány egyszerűen „incidenciának” (incidence) hívta, ugyanakkor, a DoB módszert 4 tanulmány születési prevalenciának (birth prevalence), egy tanulmány élve-születési prevalenciának nevezte, míg a Dx módszer megnevezése meglehetősen vegyes.

A Dx és a DoB számítási módszert Foss és társai (2013) helyesen élettartam kockázatként értelmezték (Foss et al., 2013). Azonban ahhoz, hogy az eredmény valóban egy most megszülető gyermek élettartam kockázatára reflektáljon, bizonyos előfeltevéseknek teljesülniük kell, melyek a következők: 1) a születési kohorszok nagysága a múltban konstans volt és megegyezett a vizsgált kohorsszal, 2) a diagnosztikus kritériumok (pl. korábbi/pontosabb diagnózis) nem változnak az egyes kohorszokban, 3) a betegség előfordulási gyakorisága nem változik a különböző kohorszokban. Amennyiben a fenti feltevéseket elfogadjuk, a számítási módszereket azzal a mögöttes logikával értelmezhetjük, hogy a vizsgálati idő elején már életben lévő korosztályok kohorszai (az új diagnózisokat köztük is keressük) megfeleltethetőek a vizsgálati idő alatt megszülető újszülöttek vizsgálati időszakot követő jövőbeli modelljének. Azaz, ha a teljes populációban vizsgáljuk a diagnózisok számát, úgy azt a fenti feltevések mellett a vizsgálati idő alatt megszülető újszülöttek teljes életére vonatkoztatjuk, ami így az ő élettartam kockázatukként jelenhet meg.

A Dx és a DoB módszer nevezője között azonban különbség mutatkozik. Amíg a Dx módszer esetében a nevezőt a vizsgálati időszak adja, ami független a diagnózisoktól, addig a DoB módszer esetén a diagnosztizált betegek születési évszámai keretezik a nevezőbe bekerülő születésszám időszakát. A Dx módszer alapvetően random módon jelöli ki a vizsgálati időszakot, ezzel szemben a DoB módszer természeténél fogva torzít, még hozzá felfelé. Legegyszerűbben ez az 8. ábrán szemléltethető. Amennyiben feltételezzük, hogy egyenletes és változatlan a születésszám, továbbá, hogy a betegek is egyenletesen születnek és jelentkeznek diagnózissal, akkor könnyen belátható, hogy a vizsgálati időszakban jellemzően több gyermek születik, mint a születési időszakban. A 8. ábrán szemléltetett példában minden 100-dik gyermek lesz beteg valamikor az életében, azaz a betegség élettartam kockázata 1/100. Ennek megfelelően a vizsgálati időszakban diagnosztizált 3 betegre a Dx módszer esetében 300 megszületett gyermek jut, azonban a DoB módszer esetében csak 200. Láthatjuk, hogy a DoB felfelé torzít, a Dx módszer viszont pontosabb eredményt ad.

8. ábra A Dx és a DoB módszer összehasonlítása



Azt gondolhatjuk, hogy ez a torzítás nagyobb vizsgálatok esetén elenyésző, azonban hangsúlyozni kell, hogy ritka betegségekről beszélünk, ahol akár hosszabb időszakok alatt is csak néhány beteg jelentkezik, így a torzítás is jelentős maradhat. Foss és társai (2013) szintén vizsgálták a két módszer pontosságát, azonban nagy hangsúlyt fektettek azon

személyekre, akiknél egy betegség (esetükben a Krabbe-kór) nem alakulhat ki, mivel más okból az alany a betegség kialakulása előtt elhalálozik (censored cases). A szerzők ezen személyeket bevonták a valós élettartam kockázati számításokba, ami a meglátáson szerint nem megfelelő. Az élettartam kockázat implicit módon számol ezen esetekkel, ugyanis definíció szerint azt hivatott kifejezni, hogy a hátralévő várható élettartamon (újszülötteknél a teljes élethosszon), milyen valószínűséggel jelenik meg a betegség. Szemléletes példával, lehetséges, hogy a magasvérnyomás betegség élettartam kockázata 100% lenne, ha más okból nem haláloznának el az emberek. Foss és társai (2013) által publikált számítások ezért nem a betegség élettartam kockázatára vonatkoznak, hanem sokkal inkább a betegségre hajlamosító mögöttes tényezők (pl. mutációk) gyakoriságára. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy ebből a szempontból is a DoB módszer teljesít rosszabbul (Foss et al., 2013).

A harmadik számítási módszert alkalmazó tanulmányok egy előre definiált születési kohorszban keresték a diagnózisok számát, mely kumulatív incidenciaként értelmezhető. A módszer hátránya, hogy az egyes személyek követési ideje eltérő. Amennyiben a betegség későbbi életkorban is megjelenhet, úgy előfordulhat, hogy a kohorsz „végén” születő személyek követési ideje nem elég hosszú ahhoz, hogy mindenkit diagnosztizáljunk, aki majdan megbetegszik. Azonban olyan kórképek esetén, ahol biztosan tudjuk, hogy a betegség születés környékén már megjelenik, a módszer alkalmas lehet a betegség valós gyakoriságának mérésére és élettartam kockázatként is interpretálható. A Sanfilippo szindróma későbbi életkorban is megjelenhet, melyet a jelen irodalomkutatás is megerősített, így a módszer validitása nem biztosított azon tanulmányokban, ahol a követési idő nem kellően hosszú a vizsgálati kohorsz minden szereplőjére. Ezt egyik azonosított tanulmányban sem láttuk bizonyítottnak.

A kutatásunk eredményei bemutatták a potenciálisan használható vizsgálati elrendezéseket egy olyan ritka betegség esetében, ahol nem állnak rendelkezésre országos regiszterek vagy nem végeznek széleskörű, országos újszülöttkori szűréseket.

### 5.2.2 *A Sanfilippo szindróma és altípusainak gyakorisága*

A szisztematikus irodalmi áttekintés 17 tanulmányt azonosított, mely a Sanfilippo szindróma (összes altípus) élettartam kockázatára vonatkozó becsléseket közölt, összesen 18

országra vagy régióra vonatkozóan. Ezek közül 13 Dx módszert, 3 DoB módszert alkalmazta, míg egy tanulmány kumulatív incidenciát számolt különböző születési kohorszokban három különböző országra vonatkozóan. Ez utóbbi tanulmány pont prevalencia becsléseket is publikált. A tanulmányok összefoglalását a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat A publikált betegséggyakorisági adatok a Sanfilippo szindrómára (összes altípus) vonatkozóan

Szerző, évszám	Ország/Régió	Vizsgálati időszak	Reprezentat ív a teljes országra	Enzim vagy mutációs diagnózis	Születés előtti diagnózis	Etnikai alapító hatás	Sanfilippo szindróma (összes altípus)		
							Betegek száma (Összes MPS III)	Esetek/ 100 000 újszülött	Számítási módszer
Al-Maawali et al. (2012)	Omán	1998–2007	Nem	Igen	Nem	Nem	7	1.72	Dx
Angelis et al. (2015)	Európa	Nincs adat	Nem értelmezhető	—	—	—	—	1.42	Dx
Baehner et al. (2005)	Németország	1980–1995	Igen	Igen	Nem	Igen (Török)	211	1.57	Dx
Gómez et al. (2012)	Kolumbia	1998–2007	Nem	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	—	0.17	Dx
Héron et al. (2011)	Franciaország	1990–2006	Igen	Igen	Nem	Nem	128	0.82 <sup>a</sup>	Dx
Héron et al. (2011)	Görögország	1990–2006	Igen	Igen	Nem	Nem	20	0.97	Dx
Héron et al. (2011)	Nagy-Britannia	1990–2006	Igen	Igen	Nem	Nem	126	1.21	Dx
Hult et al. (2014)	Svédország	1990–2009	Igen	Igen	Nem	Nem	21	1.01	Dx
Joshi et al. (2002)	Omán	1998–2000	Nem	Igen	Nem	Nem	3	2.35	Dx
Jurecka et al. (2015)	Lengyelország	1970–2010	Igen	Igen	Nincs adat	Nem	186	0.86	Dx
Lin et al. (2009)	Taiwan	1984–2004	Igen	Igen	Nem	Nem	25	0.39	Dx
Malm et al. (2008)	Norvégia	1979–2007	Igen	Igen	Nincs adat	Nem	4	0.27	Kumulatív incidencia

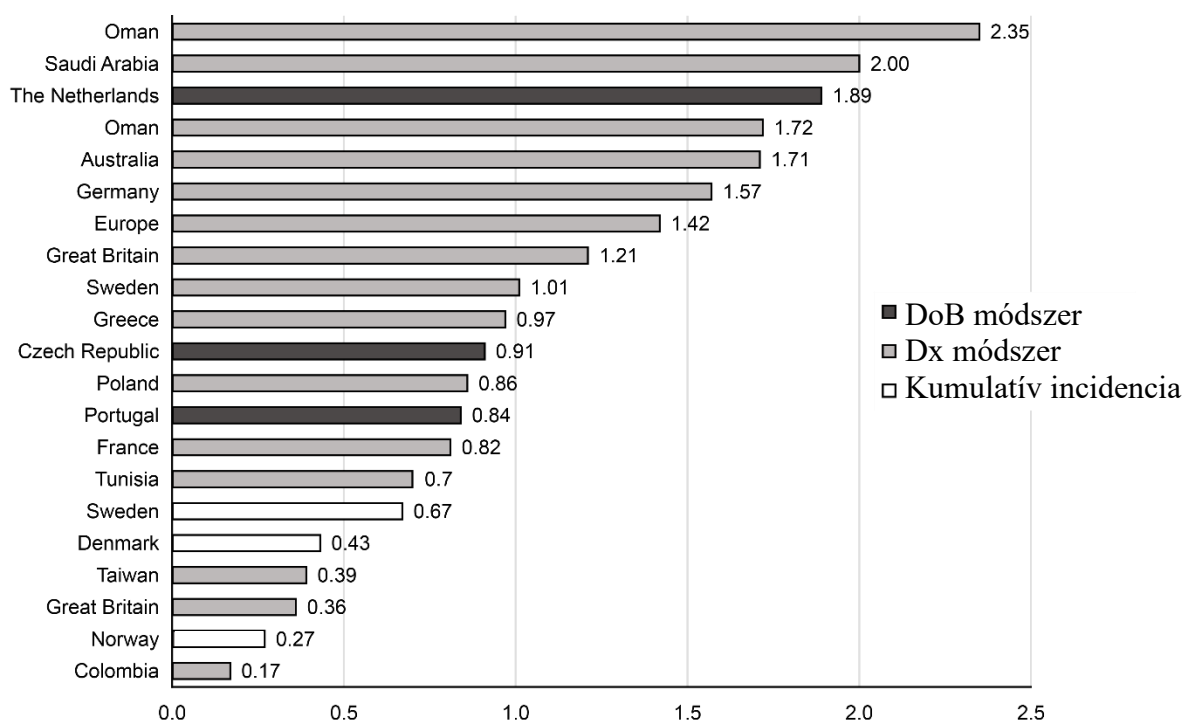
Szerző, évszám	Ország/Régió	Vizsgálati időszak	Reprezentat ív a teljes országra	Enzim vagy mutációs diagnózis	Születés előtti diagnózis	Etnikai alapító hatás	Sanfilippo szindróma (összes altípus)		
							Betegek száma (Összes MPS III)	Esetek/ 100 000 újszülött	Számítási módszer
Malm et al. (2008)	Dánia	1975–2007	Igen	Igen	Nincs adat	Nem	8	0.43	Kumulatív incidencia
Malm et al. (2008)	Svédország	1975–2007	Igen	Igen	Nincs adat	Nem	20	0.67	Kumulatív incidencia
Moammar et al. (2010)	Szaud-Arábia	1983–2008	Igen	Igen	Nem	Nem	3	2.00	Dx
Nelson (1997)	Nagy- Britannia	1958–1985	Nem	Igen	Nem	Nem	3	0.36	Dx
Nelson et al. (2003)	Ausztrália	1969–1996	Igen	Igen	Igen	Nem	11	1.71	Dx
Pinto et al. (2004)	Portugália	1982–2001	Nem (Northern Portugal)	Igen	Igen	Nem	14	0.84	DoB
Poorthuis et al. (1999)	Hollandia	1970–1996	Igen	Igen	Igen	Nem	156	1.89	DoB
Poupětová et al. (2010)	Csehország	1975–2008	Igen	Igen	Igen	Nem	24	0.91	DoB
Ben Turkia et al. (2009)	Tunézia	1988–2005	Igen	Igen	Nem	Nem	24	0.70	Dx

<sup>a</sup> Eredeti tanulmány 0,73-as gyakoriságot közölt, ami valószínűleg elírás, mivel az altípusok összege 0,82 –es értéket ad.

DoB: „date-of-birth” (születési dátum) módszer, Dx: „diagnosis period” (diagnosztikus időtartam) módszer, MPS mukopoliszacharidózis

A legalacsonyabb születéskori élettartam kockázat becslést Gómez és társai (2012) adták Kolumbiából, ahol 0,17 / 100 000 újszülött eredmény adódott, míg a legmagasabb becslést egy Ománban folytatott vizsgálat eredményei alapján publikálta Joshi és társai (2002), ahol 2,35 beteg jutott 100 000 újszülöttre. Ezeket a tanulmányokat azonban gyenge módszertani és publikációs minőség jellemezte. Malm és társai (2008) az MPS III születéskori élettartam kockázatára közöltek becsléseket három skandináv országból. Eredményeik szerint a betegség születéskori élettartam kockázata Norvégiában 0,27 / 100 000, Dániában 0,43 / 100 000, míg Svédországban 0,67 / 100 000 újszülött. A tanulmány a laboratóriumi diagnosztikai adatok alapján becsülte továbbá a betegség pont prevalenciáját a három országban. A pont prevalencia Norvégiában 0,88 / 1 millió lakos, Dániában 0,92 / 1 millió lakos, míg Svédországban 1,63 / 1 millió lakos volt. A tanulmány jó módszertani minőséggel rendelkezett, így az eredményeket megbízható becsléseknek tekinthetjük ebben a régióban a betegség valódi előfordulási gyakoriságára vonatkozóan. Ugyanakkor az északi országok relatíve alacsonyabb betegséggyakorisággal jellemezhetőek a déli országokhoz viszonyítva. (Lásd 9. ábra.)

9. ábra A Sanfilippo szindróma (összes altípus) születéskori élettartam kockázata országonként (esetek száma/100 000 újszülött) (UAE – Egyesült Arab Emírátsok)





Azon tanulmányok esetén, mely a Sanfilippo szindróma több altípusának gyakoriságára vonatkozóan közöltek adatot, jellemzően a Sanfilippo A altípus volt a leggyakoribb, melyet a Sanfilippo B altípus követett. A C altípus rendkívül ritka volt, míg a D altípusba tartozó beteget csak pár vizsgálat diagnosztizált. (Lásd 11. táblázat.)

11. táblázat A publikált születéskori élettartam kockázatok azon tanulmányok esetén, ahol több mint egy Sanfilippo altípust vizsgáltak

Szerző, évszám	Ország	Vizsgálati időszak	Referencia populáció	Referencia populáció mérete	Esetek száma 100 000 élveszületésre					Számítási módszer
					Összes MPS III	A altípus	B altípus	C altípus	D altípus	
Baehner et al. (2005)	Németország	1980–1995	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	13,410,924	1.57	1.11	0.37	0.10	0	Dx
Héron et al. (2011)	Franciaország	1990–2006	Élveszületések száma évente	Nincs adat	0.82 <sup>a</sup>	0.48	0.15	0.15	0.04	Dx
Hult et al. (2014)	Svédország	1990–2009	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	2,080,791	1.01	0.62	0.05	0.34	0	Dx
Lin et al. (2009)	Taiwan	1984–2004	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	6,377,299	0.39	0.08	0.28	0.03	0	Dx
Meikle et al. (1999)	Ausztrália	1980–1996	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	Nincs adat	1.37 <sup>b</sup>	0.78	0.43	0.07	0.09	Dx
Nelson (1997)	Nagy-Britannia	1958–1985	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban Észak-Írországból	839,517	0.36	0.24	0.12	0	0	Dx
Nelson et al. (2003)	Ausztrália	1969–1996	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban Nyugat-Ausztráliában	641,179	1.71	0.62	0.78	0.16	0	Dx
Al-Jasmi et al. (2013)	Egyesült Arab Emírátsok	1995–2010	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	Nincs adat	—	0	1.05	0.25	—	DoB

Szerző, évszám	Ország	Vizsgálati időszak	Referencia populáció	Referencia populáció mérete	Esetek száma 100 000 élveszületésre					Számítási módszer
					Összes MPS III	A altípus	B altípus	C altípus	D altípus	
Krabbi et al. (2012)	Észtország	1985–2006	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	370,298	1.62 <sup>b</sup>	1.62	0	0	0	DoB
Pinto et al. (2004)	Portugália	1982–2001	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	Nincs adat	0.84	0	0.72	0.12	—	DoB
Poorthuis et al. (1999)	Hollandia	1970–1996	Élveszületések száma a vizsgálati időszakban	Sanfilippo altípustól függően: A: 6,972,344 (1960–1993); B: 11,131,609 (1940–1991); C: 7,119,276 (1949–1980); D: 2,994,743 (1970–1985)	1.89	1.16	0.42	0.21	0.10	DoB

<sup>a</sup> Eredeti tanulmány 0,73-as gyakoriságot közölt, ami valószínűleg elírás, mivel az altípusok összege 0,82-es értéket ad.

<sup>b</sup> Az összes altípusok összegéből számítva

DoB: „date-of-birth” (születési dátum) módszer, Dx: „diagnosis period” (diagnosztikus időtartam) módszer, MPS mukopoliszacharidózis

Összesen 15 tanulmány közölt élettartam kockázat becslést a Sanfilippo szindróma A altípusra vonatkozóan. A két szélsőértéket tekintve az eredmények jelentősen szóródtak, nem diagnosztizáltak beteget az Egyesült Arab Emírátságokban, Görögországban és Észak-Portugáliában, míg 1,62 beteg esett 100 000 újszülöttre Észtországban.

15 tanulmány tartalmazott önálló becslést a Sanfilippo szindróma B altípusának születéskori élettartam kockázatára, melyek közül 9 rendelkezett közepes vagy jó módszertani és publikációs minőséggel. Ez utóbbi tanulmányok között a legmagasabb becsült élettartam kockázat 1,05 / 100 000 újszülött volt az Egyesült Arab Emírátságokban. Ugyanakkor a szerzők felhívják a figyelmet az „alapító mutációk” (founder mutation) és a gyakori vérrokon házasságok lehetőségére ezen elszigetelt közösségekben. Ezt megerősítendő igen magas betegséggyakoriságot figyeltek meg 2 emír törzs esetén. Az MPS III B születéskori élettartam kockázatára vonatkozó becslések szintén relatív magasak voltak Görögországban (0,78/100 000) és Németországban (0,37/100 000). Ezzel szemben nagyon alacsonyak voltak Kubában (0,08/100 000) és Svédországban (0,05/100 000), illetve a 21 éves vizsgálati periódus alatt egyetlen beteget sem diagnosztizáltak Észtországban.

Tizennégy tanulmány becsülte az MPS III C gyakoriságát. Az altípus élettartam kockázata 0-0,42 között volt 100 000 újszülöttre vonatkoztatva a tanulmányokban szereplő 11 ország közül 10-nél. Az Egyesült Királyság West Midlands régiójában folytatott vizsgálata jelentős különbséget talált a nyugat-európai (1,1/100 000) és pakisztáni (10,38/100 000) populáció között a betegség gyakoriságára vonatkozóan.

Összesen 7 vizsgálat tett kísérletet az MPS III D élettartam kockázatának meghatározására. Az összes azonosított tanulmányban az altípus születéskori élettartam kockázata 0,1/100 000 alatt volt.

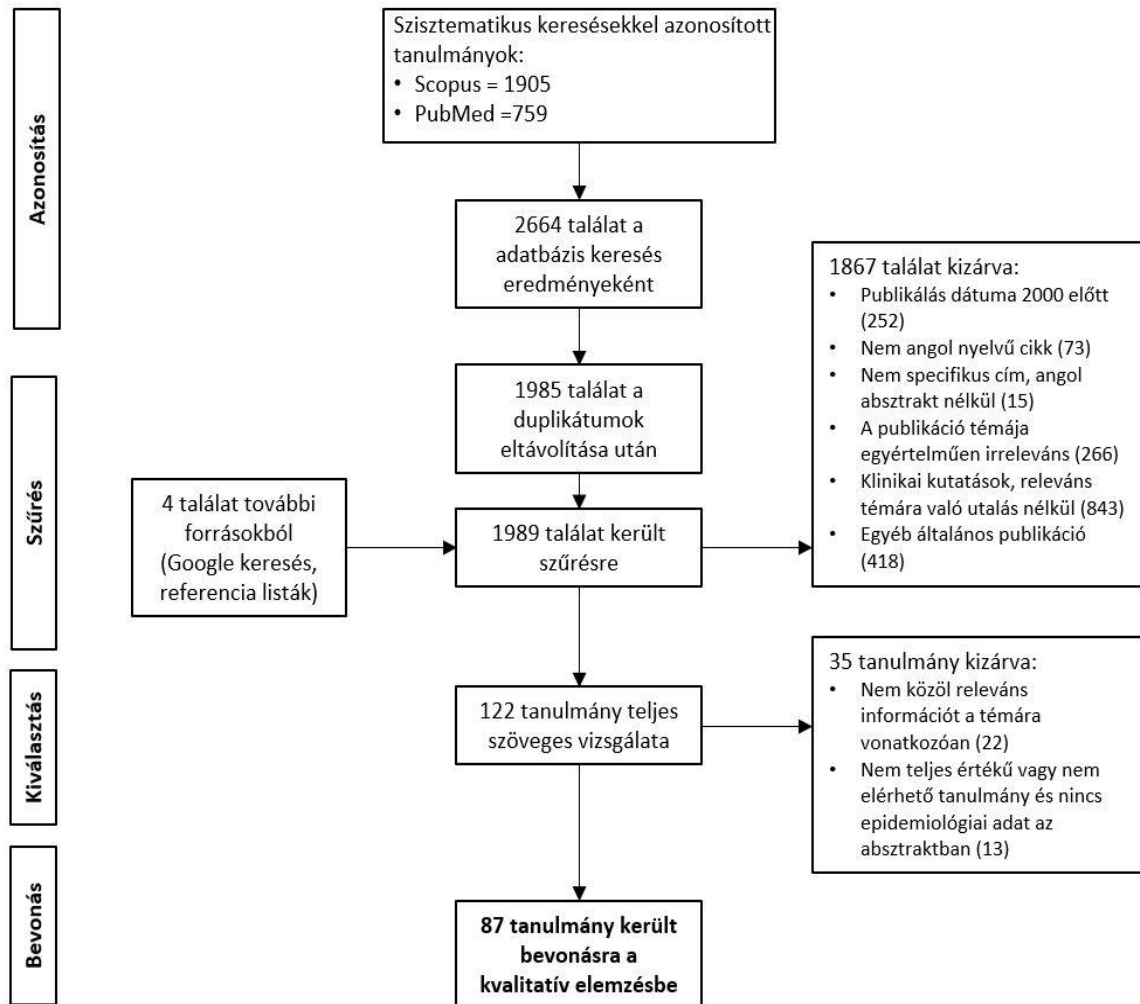
A szisztematikus irodalmi áttekintés eredményeként megállapítható, hogy a Sanfilippo szindróma igen ritka betegség a világ valamennyi régiójában, amelyre vonatkozóan a szakirodalom adatot közölt. Megfigyelhető egy észak-déli tengely, amely mentén a gyakoriság enyhén emelkedik. Országoként eltérő az altípusok megoszlása, de jellemzően az 'A' és a 'B' altípus relatíve gyakoribb, míg a 'C' és 'D' altípus rendkívül ritka.

### 5.3 A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás összefoglaló eredményei (Zelei et al., 2016)

#### 5.3.1 Szisztematikus irodalomkeresés és a tanulmányok szűrésének eredménye

A Scopus és PubMed tudományos adatbázisokban végzett szisztematikus irodalomkereséseken keresztül összesen 2664 tanulmányt azonosítottunk. A duplikátumok szűrését követően 1985 találat maradt az azonosított publikációk közül. 4 további tanulmányt vontunk be a kutatásba a „szürke” irodalomban történt keresésekkel (Google keresés), illetve a tanulmányok teljes szövegének olvasásakor a releváns referenciák azonosítására alkalmazott „hólabda” módszerrel. Ezen tanulmányokkal együtt összességében 1989 tanulmány került cím és absztrakt szűrésre. A 1989 rekordból 1867 került kizárára valamely kizárási kritérium mentén. A kizárás okát és a számokat a 10. ábra összegzi. A cím és az absztrakt szűrést követően 122 cikk teljes szöveges változatának elemzése történt meg két független kutató által. Ebben a fázisban 35 tanulmányt zártunk ki. 22 tanulmány nem közölt releváns információt a témára vonatkozóan, míg 13 tanulmány esetében a kizárás oka, hogy nem teljes értékű tanulmány volt (pl. konferencia absztrakt) vagy nem volt elérhető angol nyelvű teljes szöveges változat. A folyamat végén 87 tanulmány került be az adatkinyerés fázisába. A keresés és szűrés folyamatát a 10. ábra összegzi.

10. ábra A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett irodalomkeresési és szűrési folyamat eredménye



### 5.3.2 Az azonosított tanulmányok általános karakterisztikája

A 87 bevont tanulmány közül 42 publikáció vizsgálta az árva gyógyszerek hatásosságát és eredményességét a technológiaértékelés nézőpontjából. 25 tanulmány foglalkozott a készítmények költségvetési hatásával, míg 48 tanulmányban esett szó az árva gyógyszerek költséghatékonyságáról. Összességében pedig 37 publikáció érintette a méltányossági aspektusokat, melyről intenzív diskurzus bontakozott ki az irodalomban.

40 tanulmány tekinthető eredeti kutatásnak (original research), 26 tanulmány szakértői állásfoglalás (position statement), 8 tanulmány áttekintés (review) jellegű munka,

míg 13 azonosított publikáció a levél (letter), kommentár (commentary), szerzői válasz (response) vagy szerkesztői állásfoglalás (editorial) kategóriájába sorolható.

A 87 bevont tanulmány közül mindössze hat publikáció közölt releváns információt a közép-kelet-európai országokról. Két tanulmány Bulgáriából, egy tanulmány Lettországból, egy Szlovákiából, két összehasonlító kutatás pedig vegyesen, több országból – köztük a régiókból is – publikált adatokat. A tanulmányok nagy része azonban a fejlett országokból érkezik, 29 tanulmány más fejlett európai országokra vonatkozóan közölt releváns információkat, 10 tanulmány Kanadából, 8 publikáció az Egyesült Államokból származott, míg egy tanulmány publikált adatokat Ausztráliából. Egy-egy publikáció érkezett Törökországból és Kínából. 31 publikáció nem közölt országspecifikus eredményeket, azonban legtöbb esetben ezek a tanulmányok is a fejlett országok perspektívájából vizsgálódtak.

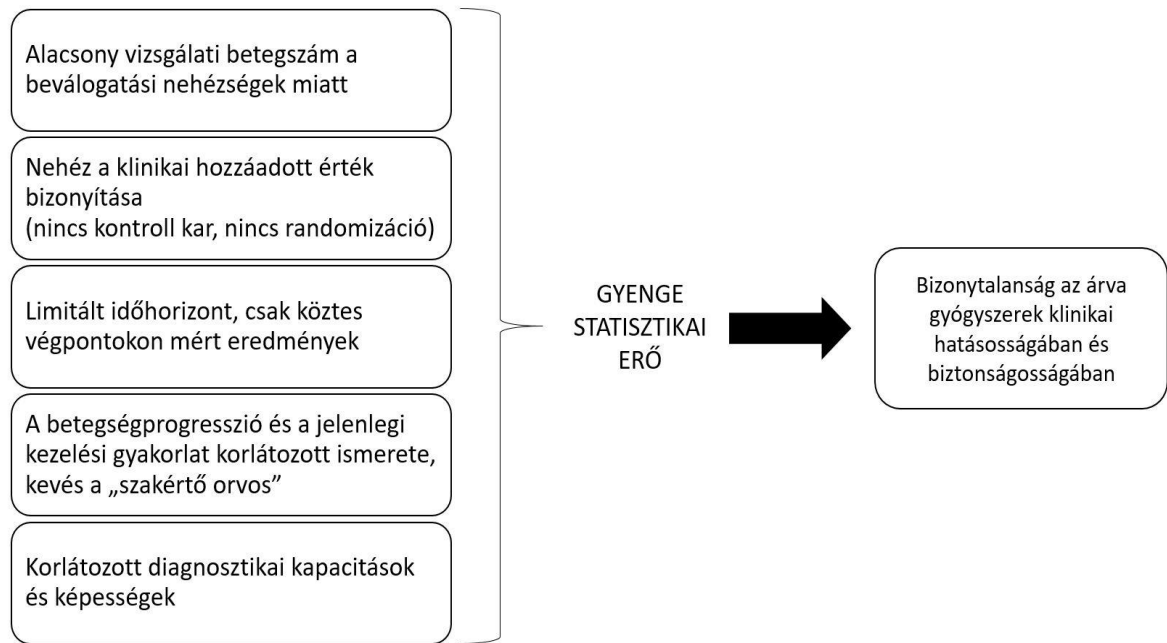
A kutatás tartalmi, árva gyógyszerek értékelésére vonatkozó eredményeit a további fejezetekben tematikus bontásban mutatom be, együtt az ismertetett további módszertanok által nyert releváns eredményekkel.

## 5.4 A betegségprogresszió leírása az elvégzett két szisztematikus irodalomkutatás alapján

### 5.4.1 *A betegségprogresszió ismeretének jelentősége*

Egy új terápia hozzáadott értékét mindig a jelenlegi standard gyakorlattal szemben határozzuk meg. Az új árva gyógyszer által generált egészségnyereség számszerűsítése nehéz amennyiben kevés információnk van a gyógyítandó betegség lefolyásáról és várható kimeneteléről. Az értékelési szempontok kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás (4.2 fejezet) eredményei alapján elmondható, hogy az árva gyógyszerek hatásosságában és biztonságosságában rejlő bizonytalanság kialakulásában több egyéb ok mellett a betegségprogresszióról és a jelenlegi kezelési gyakorlatról való korlátozott ismereteink kiemelt szerepet játszanak (Tambuyzer, 2010). A mögöttes okokat a 11. ábra összegzi.

11. ábra Az árva gyógyszerek klinikai hatásosságában és biztonságosságában rejlő bizonytalanság okai (Zelei et al., 2016)



A betegségprogresszió és a jelenlegi kezelési gyakorlat hiányos ismeretének áttételes hatása, hogy nincs megfelelő komparátorunk (kontrol vizsgálati ág), illetve nehéz megfelelő kimeneti paramétereket (outcome measures) választani a klinikai vizsgálatok tervezésekor. Számos szerző hangsúlyozta a köztes végpontok (surrogate outcomes) fontosságát a klinikai vizsgálatok esetén. Azonban azt is kiemelték, hogy amennyiben elfogadjuk a köztes végpontok használatát, úgy azokat validálnunk kell, és a köztes és kemény végpontok között statisztikailag bizonyított kapcsolatot kell felállítanunk (Clarke, 2006, Drummond et al., 2009, Foltánová és Mazág, 2013, Tordrup et al., 2014, Winqvist et al., 2012). A legtöbb esetben azonban nehéz hosszabb követési idő nélkül, a meglévő adatok alapján validálni a köztes végpontokat (Laupacis, 2009, Mentzakis et al., 2011). Amennyiben ez nem lehetséges úgy a kutatások klinikai vizsgálaton túli folytatása szükséges. Ennek a megközelítésnek a központi eleme lehet a betegregiszterek felállítása és az adatok folyamatos gyűjtése, értékelése (Simoens, 2011).

Kiemelendő, hogy a hatásosságra vonatkozó információk árva gyógyszerek esetén is elsődlegesek a készítmény értékének meghatározásakor (Clarke, 2006, Hyde és Dobrovolny, 2010, Rosenberg-Yunger et al., 2011). Egyes szerzők eredményei alapján hasonló szintű bizonyítékokkal kellene az árva gyógyszerek hatásosságát is alátámasztani, mint bármely



más gyógyszer esetében (Paulden et al., 2015). Az árva gyógyszerek értékét is elsősorban a hatásosságuk határozza meg, ezeket az eredményeket egészség-gazdaságtani szakemberekkel és betegekkel végzett empirikus kutatások is alátámasztják (Sussex et al., 2013).

#### 5.4.2 A Sanfilippo szindróma betegségfolyásának jellemzői

A Sanfilippo kutatás során az azonosított tanulmányokból a klinikai progressziót jellemző adatok és mutatószámok is kigyűjtésre kerültek. Ezek között voltak jól definiálható kemény mutatószámok, illetve a jellemzően a betegség tüneteire vonatkozó köztes paraméterek.

Összességében kevés tanulmány foglalkozott strukturáltan a betegségfolyással, azonban két „kemény” mutatószám több vizsgálatban is megjelent. A diagnóziskor fennálló életkor és a betegtúlélésére vonatkozó adatok a betegség kezdetét, illetve végét jellemzik és érdemes Sanfilippo altípusonként külön bemutatni ezeket.

Az MPS III A altípus esetében hét tanulmány közölt átlag vagy medián életkort a diagnózis időpontjában. A diagnózis *átlagéletkora* Franciaországban, az Egyesült Királyságban és Németországban 3,5-4,9 éves kor közé esett (Héron et al., 2011, Sewell, 1988). Négy országból riportáltak a tanulmányok *medián* életkort a diagnózis időpontjára, mely Spanyolországban, Svédországban, Hollandiában és Ausztráliában 3,5-7,0 év közé esett. (Delgadillo et al., 2013, Hult et al., 2014, Meikle et al., 1999, Valstar et al., 2010). Az MPS III B altípusban szenvedő betegek esetében a diagnózis *átlagos* életkora hasonlóan korai, 3,1-4,9 év közé esett Franciaországban, az Egyesült Királyságban, Görögországban és Németországban (Héron et al., 2011, Sewell, 1988). A *medián* életkor a diagnóziskor 2,5-3,5 év között volt Spanyolországban, Svédországban, Ausztráliában és Kubában (Delgadillo et al., 2013, Hult et al., 2014, Meikle et al., 1999, Menendez-Sainz et al., 2009). Az MPS III C populációra vonatkozóan három tanulmány közölt *átlagos* életkort a diagnózis időpontjában, mely 4,5 és 19 év közé esett (Héron et al., 2011, Ruijter et al., 2008, Sewell, 1988), míg a diagnózis *medián* életkora 7,0 és 10,7 év volt 2 további azonosított tanulmányban (Hult et al., 2014, Meikle et al., 1999). Az adatokból kiolvasható, hogy a C altípus valamivel későbbi életkorban jelentkezik. Az MPS III D esetén összesen három országból állt rendelkezésre adat, Franciaországban és az Egyesült Királyságban az *átlagos* életkor a diagnóziskor 8,2 és

8,3 év volt (Héron et al., 2011), míg Ausztráliában MPS III D diagnózisának *medián* életkora 3,1 év volt (Meikle et al., 1999).

A betegtúlélésre vonatkozó adatokat szintén nagyon kevés tanulmány közölte. Az MPS III A altípusban szenvedő gyermekek túlélése a 15 éves kor környékére tehető. Két azonosított tanulmány az *átlagos* túlélést 15,4 és 13 éves korra becsülte (Héron et al., 2011, van de Kamp et al., 1981), míg a *medián* túlélést további két vizsgálat 18 és 15 életévben határozta meg (Delgadillo et al., 2013, Valstar et al., 2010). Az MPS III B altípusban szenvedők valamivel jobb életkilátásokkal rendelkeznek, *átlagos* túlélési idejük 17,1 és 19 életév volt (Héron et al., 2011, van de Kamp et al., 1981). Az MPS III C altípusban szenvedő betegek túlélésre vonatkozóan 3 különálló vizsgálat 19, 27,5 és 34 éves *átlagos* életkor jelentett (Héron et al., 2011, Ruijter et al., 2008, van de Kamp et al., 1981). Egyik azonosított tanulmány sem publikált túlélési adatot az MPS III D-ben szenvedő betegekre nézve. Az eredmények összefoglalását a 12. táblázat tartalmazza. A táblázatban feltüntetésre kerültek szóródási mutatók, melyek jelentős bizonytalanságra engednek következtetni az egyes középértékek esetén.

12. táblázat Sanfilippo szindrómás betegek túlélése

Általános információk			Betegek túlélése		
Szerző, év	Ország	Vizsgálati időszak	A altípus	B altípus	C altípus
Delgadillo et al. (2013)	Spanyolország	1971-2010	medián 15 év (terjedelem: 11.5-26 év)	19 év (Egy MPS IIIB beteg halt meg a vizsgálat kezdetéig)	
Héron et al. (2011)	Franciaország	1990-2006	átlag 15.4 év (SD 4.1 év)	átlag 17.1 év (SD 6.7 év)	átlag 27.5 év
Ruijter et al. (2008)	Hollandia	Nincs adat			átlag 34 év (terjedelem: 25–48 év)
Valstar et al. (2010)	Hollandia	Nincs adat	medián 18 év (terjedelem: 6–59 év)		
van de Kamp et al. (1981)	Hollandia, Németország	Nincs adat	átlag 13 év (terjedelem: 6-25 év)	átlag 19 év (terjedelem: 14-25 év)	átlag 19 év (terjedelem: 11-25 év)

A betegségprogressziót jellemző klinikai tünetek megjelenésére strukturált adatokat mindösszesen két tanulmány publikált több altípusra vonatkozóan. Héron és társai (2011) prospektív klinikai adatokat gyűjtöttek Sanfilippo szindrómában szenvedő betegeknél átlag 6,9 éves (SD 4.9 év) követési időszak alatt. A szerzők áttekintést adtak a Sanfilippo szindróma mind a négy altípusáról. Bár az átlag és a medián kifejezések potenciálisan felcserélődtek, rendkívül informatív a szerzők eredeti táblája ezért azt változtatás nélkül közlöm (13. táblázat). Látható, hogy bizonyos fejlődési stádiumokat kortársaiknak megfelelően elérnek a gyermekek, például az önálló járás átlag 1,1-1,4 éves korban vagy a két szavas kombinációk 2-3 éves kori megjelenése sem mondható nagyon későinek. Ennek ellenére kóros jelenségek viszonylag korán felismerhetők, ilyen a kognitív funkciók hanyatlása (3-6 éves kor) vagy abnormális viselkedés (3,5-7,1 éves kor). A járásképeség elvesztése vagy a személyes kapcsolatteremtés hanyatlása jellemzően később, átlagosan 10 éves kor környékén vagy azt követően jelentkezik. A 13. táblázat összefoglalja a különböző tünetek megjelenési életkorát a különböző altípusokban.

13. táblázat Klinikai tünetek Sanfilippo szindrómában (Forrás: Héron et al., 2011)

	MPSIII type and number of patients (n = 111)			
	MPSIIIA (n = 76)	MPSIIIB (n = 16)	MPSIIIC (n = 13)	MPSIIID (n = 6)
Independent walking				
Median age (years ± SD)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.2
Mean (years)	1.4	1.2	1.3	1.3
Number of events <sup>a</sup>	72	15	13	5
Two-word combination				
Median age (years ± SD)	3.0 ± 1.1	2.6 ± 2.6	3.0 ± 1.1	2; 2.6 <sup>b</sup>
Mean (years)	3.1	3.9	3.4	
Number of events <sup>a</sup>	40	10	8	2
Onset of cognitive delay				
Median age (years ± SD)	3.0 ± 1.4	3.5 ± 1.3	3.5 ± 4.5	6.0 ± 2.1
Mean (years)	3.2	3.7	5.3	6.6
Number of events <sup>a</sup>	76	16	12	5
Abnormal behavior				
Median age (years ± SD)	3.5 ± 3.3	4.0 ± 6.8	3.8 ± 4.2	7.1 ± 2.9
Mean (years)	4.4	5.8	5.1	7.4
Number of events <sup>a</sup>	73	12	8	4
Loss of independent walking				
Median age (years ± SD)	10.2 ± 3.8	13.3 ± 9.4	19.7 ± 4.8	13.4 ± 1.8
Mean (years)	11.1	16.0	20.3	13.4
Number of events <sup>a</sup>	42	7	5	3
Loss relational interaction				
Median age (years ± SD)	10.0 ± 3.7	12.0 ± 3.5	17.7 ± 9.5	13.5 ± 2.1
Mean (years)	10.0	11.2	17.2	13.0
Number of events <sup>a</sup>	37	8	6	3

Ezen túl a diagnózis időpontjában megjelenő fő klinikai tünetek gyakorisága is bemutatásra került három altípus esetében (Héron et al., 2011). Az eredményeket a 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat A tünetek gyakorisága a diagnóziskor (Héron et al., 2011)

<b>Tünetek a diagnóziskor</b>	<b>Sanfilippo A</b>	<b>Sanfilippo B</b>	<b>Sanfilippo C</b>
Nyelvi fejlődés zavara	93%	88%	92%
Durva arcvonások (coarse features)	92%	94%	85%
Abnormális viselkedés	75%	69%	77%
Hepatomegalia	51%	56%	39%
Autizmus spektrum zavar	29%	19%	8%
Epilepszia	17%	13%	8%

A második tanulmányban Delgadillo és társai (2013) a Sanfilippo A és B altípusban szenvedő betegek jellemző tüneteire vonatkozóan megadták azok megjelenésének medián életévét. Az eredményeket a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat A Sanfilippo tünetek megjelenésének medián életéve (Delgadillo et al., 2013)

<b>Tünetek</b>	<b>Sanfilippo A</b>	<b>Sanfilippo B</b>
Hiperaktivitás	3,8 év	3 év
Beszéd elvesztése	5,8 év	5 év
Epilepszia	7 év	12,5 év
Járásképeség elvesztése	10,4 év	11 év

Összességében elmondható, hogy igen kevés tanulmány közölt releváns adatot a Sanfilippo szindróma betegségfolyására, progressziójára vonatkozóan. Az ismereteink hiányosak és a meglévő adatokban is nagy a bizonytalanság. A kemény végpontként megjelenő betegtúlélés a klinikai vizsgálat időkorlátja miatt nem alkalmazható. A betegség tünetei komplexek és több szervrendszert érintenek, ezért nehéz közöttük olyan paramétert találni, mely a legtöbb betegnél jól jellemzi a betegség lefolyását és klinikai vizsgálatban is megfelelően használható. Azonban elmondható, hogy a megjelenő tünetek életminőséget vélhetően jelentősen befolyásolják. Ezek közül egy paramétert kiragadni, mint köztes végpont nem tűnik indokolhatónak. Ilyen esetben felmerül, hogy a tünetek valamilyen önkényes kombinációját használjuk összetett végpontként a klinikai vizsgálatok során.

## 5.5 Az árva gyógyszerek közfinanszírozásának költségvetési hatásai (Szegedi et al., 2018)

### 5.5.1 Szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei a költségvetési hatás értékelésére vonatkozóan

A szisztematikus irodalomkutatás (4.2 fejezet) 25 tanulmányt azonosított, melyek az árva gyógyszerek költségvetési hatását a technológiaértékelés nézőpontjából közelítették meg. Az eredmények alapján az országok többségében a költségvetési hatás vizsgálata beletartozik az árva gyógyszerek értékelési folyamatába. Jóllehet, sokáig nem bizonyult döntő tényezőnek az alacsony betegszámok és a következményes alacsony kasszahatás miatt (Hughes et al., 2005). Az alacsony költségvetési hatás ezért bizonyos esetekben megkönnyítette az árva gyógyszerek befogadását és piacra jutását (Tordrup et al., 2014). A növekvő, sokszor kirívóan magas gyógyszerárak és az árva készítmények egyre nagyobb száma miatt azonban a döntéshozók elkezdtek felismerni a költségvetési hatás jelentőségét. Azt mondhatjuk, hogy az árva gyógyszerekre fordított összesített kiadás átlépte a közfinanszírozók ingerküszöbét, ezért fokozott (tudományos) figyelem irányul ezen technológiaértékelési szempont irányába. A jelentőségét csak erősíti, hogy az összesített kasszahatás további növekedése várható (Coyle et al., 2014, Denis et al., 2010b, Denis et al., 2010a, Dupont és Van Wilder, 2011, Heemstra, 2010, Iskrov et al., 2013, Kanters et al., 2014, Paulden et al., 2015, Tordrup et al., 2014, Zitter, 2005). Azonban Hutchings és társai (2014) által Svédországra és Franciaországra vonatkozó, meglévő adatokból történt becslései szerint az árva gyógyszerek kasszahatása növekedni fog 2020-ig, de ezután fenntartható szinten stabilizálódik (Hutchings et al., 2014).

Úgy tűnik, önmagában az alacsony kasszahatás már nem lehet többé döntő tényező a befogadási döntéseknél. Az árva gyógyszerek közfinanszírozásának lehetőség költsége (opportunity cost) nem ismert, ezért ez nem is hasonlítható össze a finanszírozás nyújtotta előnyökkel. McCabe és társai (2007) felhívták a figyelmet, hogy nem lehet olyan következtetést levonni, miszerint a költségvetés többszöri apró csökkentése nincs vagy csekély hatással van az összesített előállított egészségnyereségre vagy esetleg kisebb hatással van, mint a hasonló mértékű, de egyszeri csökkentés (McCabe et al., 2007b). Az is kérdéses, hogy a viszonylag kis költségvetési hatású, de drága árva gyógyszerek helyett miért nem költjük ugyanazt az összeget például egy gyakoribb betegség alcsoportjára, ahol

összességében több egészségnyereséget lehetne vásárolni az adott összegből (Rosenberg-Yunger et al., 2011). Az árva gyógyszerekre fordított növekvő kiadások szembesítenek minket a szolidaritás elven működő állami egészségügyi rendszerek korlátaival, mivel az új készítmények eredményeként mind kevesebb és kevesebb erőforrás fog rendelkezésre állni a gyakoribb népbetegségek kezelésében (Denis et al., 2010c, Tordrup et al., 2014).

Rollet és társainak (2013) adatai alapján az árva gyógyszerek jelentette összesített költségvetési hatásnak jelentős részét pár készítmény adta. A francia adatok szerint öt „blockbuster” árva gyógyszer a teljes költség több, mint 50%-ért volt felelős (Rollet et al., 2013). Ezeket a készítményeket kiemelt figyelemmel kell kísérni.

Az azonosított tanulmányok alapján összességében elmondható, hogy egy készítmény költségvetési hatása függ a betegség gyakoriságától, az indikációk számától, az „off-label” használat lehetőségétől és a kevésbé költséges kezelési alternatívák meglététől (Hughes-Wilson et al., 2012, Tordrup et al., 2014, Winquist et al., 2014, Zitter, 2005). A költségvetési hatás számításakor szintén szükséges figyelembe venni, hogy megfelelő-e a kiszármazás mérete, illetve az ehhez kapcsolódó egységköltség (Picavet et al., 2014a, Zitter, 2005). Több szerző hangsúlyozta, hogy csak az a részletes költségvetési hatáselemzés, amely magában foglalja a fent említett tényezők mindegyikét, képes megkönnyíteni a felelősségteljes tervezést és lehetővé tenni a döntéshozók számára egy fenntartható költségvetés kialakítását a ritka betegségek gyógyszereinek portfóliójához (Clarke, 2006, Panju és Bell, 2010, Picavet et al., 2014a, Winquist et al., 2014). Továbbá, amennyiben később új indikációban regisztrálják a készítményt, új költségvetési hatáselemzésnek kell készülnie, mely magában foglalja az összes élő indikációt (Denis et al., 2010a). Feltehetően a korábban említett „blockbuster” gyógyszerek esetében nem minden említett elemet vizsgáltak meg alaposan, vagy ugyanazon árva gyógyszer egymást követő támogatási beadványait nem kezelték összevontan (Denis et al., 2011, Hyde és Dobrovolsky, 2010).

A közép-kelet-európai országokban erőteljesebb költségvetési korlátok jelentkeznek a finanszírozói oldalon, mint tehetősebb nyugati társaiknál. Az országok viszonylag kis piaci mérete gyenge ártárgyalási pozíciókat eredményez, ezért az árva gyógyszerek ára közelít más nyugat-európai országokhoz, hasonlóan a "hagyományos" gyógyszerekhez. Következésképpen az árva gyógyszerek megfizethetősége korlátozottabb a közép-kelet-

európai országokban, ami csökkenti a ritka betegségben szenvedő betegek gyógyszerhez való hozzáférését (Iskrov et al., 2012, Logviss et al., 2014, Picavet et al., 2012a). A közép-kelet-európai szerzők rámutattak arra, hogy gyakran hiányosságok mutatkoznak a költségvetési hatás elemzések szabályozásában (Iskrov et al., 2013, Logviss et al., 2014). Iskrov és munkatársai (2013) szerint, a „hagyományos” gyógyszerekkel ellentétben Bulgária jogszabályai nem határozzák meg egyértelműen, hogy milyen típusú költségeket kell számszerűsíteni az árva készítmények „költségvetési hatásának” vizsgálatakor (Iskrov et al., 2013). Lettországon a ritka betegségekkel és az árva gyógyszerekkel kapcsolatos költségek szerepelnek az országos egészségügyi költségvetésben, de külön szabályokat alkalmaznak a magas éves terápiás költségekkel bíró készítményekre vonatkozóan, aminek eredménye, hogy az árva gyógyszerekre büdzséje nem kellően körülhatárolt és áttekinthető (Logviss et al., 2014).

#### *5.5.2 Az árva gyógyszerek összesített költségvetési hatása, a hazai adatkérés eredményei a nemzetközi irodalmi adatok tükrében*

A hazai adatkérésünk eredményei alapján 2015-ben az Európai Unióban regisztrált 83 árva gyógyszer közül 37 esetén volt közfinanszírozói kifizetés Magyarországon a társadalombiztosítás keretei között, azaz a potenciálisan elérhető készítmények 44,6%-a hozzáférhető volt a betegek számára. Azonban a gyógyszerek közül mindössze 11 volt standard közfinanszírozásban – ártámogatás alapon kiskereskedelmi forgalomban kapható és/vagy a kórházi felhasználás keretében – elérhető készítmény. A maradék 26 gyógyszer csak egyedi elbírálás keretében (egyedi járóbeteg és/vagy fekvőbeteg) részesült támogatásban. Korábbi hazai tanulmányok eredményeivel összevetve elmondható, hogy a finanszírozott árva készítmények száma enyhén emelkedett, Szegedi és társai (2014) 2012 végén 33 támogatott árva gyógyszertől számoltak be (Szegedi et al., 2014).

A hazai összesített költést, illetve ennek a gyógyszerkasszához és a teljes egészségügyi büdzséhez viszonyított részarányát a 2013-as és a 2014-es évre vonatkozóan a 16. táblázat tartalmazza.

16. táblázat Az árva gyógyszerekre fordított összesített közfinanszírozói kiadás, illetve ennek a gyógyszerkasszához és a teljes egészségügyi költségvetéshez viszonyított részaránya 2013-ban és 2014-ben

	2013	2014
Az árva gyógyszerekre fordított összesített közfinanszírozói kiadás	9.577.605.323 Ft	12.501.994.171 Ft
A teljes gyógyszerkassza nagysága*	~303,6 milliárd Ft	~317,4 milliárd Ft
Az árva gyógyszerek részaránya a gyógyszerkasszán belül	3,15%	3,94%
A teljes egészségügyi kassza nagysága*	~1463,5 milliárd Ft	~1 553,1 milliárd Ft
Az árva gyógyszerek részaránya az egészségügyi kasszán belül	0,65%	0,80%

\*Forrás: KSH ([http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_fec001.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_fec001.html), Letöltve: 2018.06.06)

Hazánkban az összesített árva gyógyszer költség 2014-ben 30,5%-kal nőtt. A kiadás részaránya 2013-ról 2014-re mind a gyógyszerkasszán, mind pedig a teljes egészségügyi költségvetésen belül növekedett. Míg 2013-ban az árva készítményekre fordított kiadások a kassza 3,15%-át tették ki, 2014-ben már majdnem elérték a 4%-os szintet. Az árva gyógyszerekre fordított kiadások növekedése jelentősnek mondható.

A korábban bemutatott szisztematikus irodalomkutatás (4.2 fejezet) öt tanulmányt azonosított, melyek az árva készítmények összesített költségvetési hatását becsülték különböző országokban. A tanulmányok eredményeinek rövid összefoglalását alább közlöm.

Denis és társai (2010) Belgiumra vonatkozóan számították ki az árva gyógyszerek összesített kasszahatását. A szerzők kalkulációi szerint 2008-ban a 31 különböző árva gyógyszer finanszírozásának mintegy 66.2 millió eurós összesített költségvonzata volt. Ez az összeg a teljes kórházi gyógyszerköltség több mint 5 %-át, illetve a teljes gyógyszerkiadások 1,9 %-át jelentette. Az árva gyógyszerekre fordított összegek az egészségügyi kiadások 0,3 %-át tették ki 2008-ban. A szerzők az árva gyógyszerkiadások abszolút értékének és részarányának növekedését jelezték előre, becslésük szerint 2013-ra a teljes gyógyszerkiadásokon belül a gyógyszercsoport mintegy 4%-os részesedéssel fog bírni (Denis et al., 2010a).



Kanters és társai (2014) Hollandiában vizsgálták a finanszírozott árva gyógyszerek számát, a betegek számát és a készítmények költségvetési hatását 2006 és 2012 közötti időszakban. A finanszírozott gyógyszerek száma 11-ről 43-ra emelkedett, illetve a gyógyszert kapó betegek száma ezzel párhuzamosan 2.189-ről 9.762-re nőtt. Az összesített költségvetési hatás a 2006-os 61,2 millió euróról 2012-re 260,4 millió euróra ugrott. A jelzett időszakban az árva gyógyszerekre fordított kiadások aránya a teljes gyógyszerkasszához viszonyítva majdnem megnégyszereződött a 2006-os 1,1%-ról a 2012-es 4,2%-ra. Az öt legnagyobb költségvetési hatással bíró készítmény az árva gyógyszerek teljes költségvetési hatásának 57,7% -át tette ki (Kanters et al., 2014).

Orofino és társai (2010) a ritka betegségek gyógyszereinek költségvetési hatását vizsgálta a 2007-es évre vonatkozóan öt európai országban, név szerint Franciaországban, Németországban, az Egyesült Királyságban, Olaszországban és Spanyolországban. Eredményeik alapján a 38 regisztrált készítmény közül Németországban fértek hozzá a legtöbb, 36 gyógyszerhez a betegek, majd őket követte az Egyesült Királyság 34, Spanyolország 28, Franciaország 27 és Olaszország 25 elérhető gyógyszerrel. A finanszírozott árva gyógyszerek kasszahatása 2007-ben az összes gyógyszerkiadás arányában a következőképpen alakult: 2,1% Németországban, 1,0% az Egyesült Királyságban, 2,0% Spanyolországban, 1,7% Franciaországban és 1,5% Olaszországban (Orofino et al., 2010).

Schey és társainak (2011) célja az volt, hogy előre jelezze az Eurozónában és az Egyesült Királyságban a ritka betegségek gyógyszereinek összesített költségét 2010 és 2020 között a gyógyszerkiadások százalékában. Meglévő tendenciák alapján kalkulálták az évente megjelenő árva gyógyszerek számát, azok várható költségét, a piac bővülését és az árva gyógyszerek részesedését. Kalkulációjuk szerint a 2010-es 3,3%-ról 2016-ra 4,6%-ra emelkedik majd ezt követően 2020-ig ezen a szinten stagnál az árva készítmények részesedése (Schey et al., 2011).

Hutchings és társai (2014) szintén egy hasonló előrejelzési modellt dolgoztak ki az árva gyógyszerek 2013 és 2020 közötti költségvetési hatásának becslésére Svédországra és Franciaországra vonatkozóan. A közölt adatok alapján 2012 végén 78 árva készítmény rendelkezett forgalmazási engedéllyel, azonban nem adták meg hogy ezek közül mennyi volt

elérhető a két országban. Kalkulációjuk szerint a 2012-ben a kasszahatás a teljes gyógyszerkassza arányában 2,5% volt Svédországban és 3,1% volt Franciaországban. Az előrejelzési modell a részesedés növekedését jósolta 2020-ra, 4,1%-os értéket Svédországra és 4,9%-os értéket Franciaországra (Hutchings et al., 2014).

Az irodalomkutatás és az adatkérés eredményeit 17. táblázat foglalja össze.

17. táblázat Az árva gyógyszerek részesedés a teljes gyógyszerkasszából

Szerző, évszám	Ország/Régió	Évszám	Részesedés a teljes gyógyszerkasszából (közfinanszírozott árva gyógyszerek száma/ EU-ban regisztrál összes készítmény)	
			Mért adatok	Előrejelzés
Orofino, 2010	Németország	2007	2,1% (36/38)	
	Egyesült Királyság		1,0% (34/38)	
	Spanyolország		2,0% (28/38)	
	Franciaország		1,7% (27/38)	
	Olaszország		1,5% (25/38)	
Denis, 2010	Belgium	2008	1,9% (31)	
		2013		4%
Schey, 2011	Európai Unió	2010	3,3% (részesedés a teljes gyógyszerpiacból)	
		2016		4,6% (részesedés a teljes gyógyszerpiacból)
Kanters, 2014	Hollandia	2006	1,1% (11)	
		2012	4,2% (42)	
Hutchings, 2014	Svédország	2012	2,5% (?)	
	Franciaország		3,1% (?)	
	Svédország	2020		4,1%
	Franciaország			4,9%
Hazai adatkerés	Magyarország	2013	3,15%	
		2014	3,94% (2015-ben 37/83)	

A magyar adatok hasonlóak a korábban ismertetett irodalmi adatokhoz, azokkal mind mértékükben, mind növekvő tendenciájukban összevethetőek. A finanszírozott gyógyszerek számában, arányában azonban némi elmaradás fedezhető fel a nyugati országokhoz képest. Ez alapján vélelmezhető, hogy a magyar betegek kisebb arányban férnek hozzá a regisztrált készítményekhez, ugyanakkor, a kevesebb elérhető árva gyógyszer hasonló nagyságú terhet jelent a közfinanszírozó számára, mint a nyugati országokban.

## 5.6 Árva gyógyszerek költséghatékonyságának vizsgálata

### 5.6.1 *A szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei a költséghatékonyság értékelésére vonatkozóan*

A szisztematikus irodalomkeresés (4.2 fejezet) 48 tanulmányt azonosított, melyek az árva gyógyszerek költséghatékonyságát a technológiaértékelés nézőpontjából vizsgálták. Az áttekintett irodalomban intenzív vita folyt arról, hogyan kell értelmezni és alkalmazni a költséghatékonysági szempontokat az árva készítmények értékelésében. A gyakorlat szintén vegyes, a legtöbb európai országban kötelező a költséghatékonysági elemzés bemutatása a közfinanszírozói beadványokban, ellentétben például Törökországgal vagy Hollandiával, ahol nem szükséges ilyen elemzést készíteni (Koçkaya et al., 2014, Logviss et al., 2014, Morgane és Toumi, 2012, Tordrup et al., 2014, Vegter et al., 2010). Az elmúlt évtizedben az árva gyógyszerek befogadását egyre gyakrabban utasították el a költséghatékonysági kritérium alapján, azaz a gyógyszerek által generált hozzáadott egészségnyereség túl drága volt a közfinanszírozók számára (Rosenberg-Yunger et al., 2011). Az álláspontok nem közeledtek és továbbra is számos aktuális kérdés övezi az árva gyógyszerek költséghatékonyságát.

Az első probléma a megfelelően erős klinikai bizonyítékok hiánya a készítmények hatásosságával kapcsolatban, ami megnehezíti a költséghatékonysági elemzések elvégzését. Egyes szerzők szerint szinte lehetetlen hagyományos költséghatékonysági vizsgálatot végezni vagy nem érdemes, mert rendkívül bizonytalan eredményeket fogunk kapni (Clarke, 2006, Iskrov et al., 2013, Tambuyzer, 2010). Azonban számos szerző azt is megállapította, hogy még amennyiben egy ilyen elemzés meg is valósítható, csak nagyon kevés árva gyógyszer lesz költséghatékony a standard küszöbértékek használata mellett a gyógyszerek kiemelkedően magas árazása miatt (Denis et al., 2010b, Denis et al., 2010c, Drummond et

al., 2007b, Hughes, 2006, Kanters et al., 2014, McCabe et al., 2005). Megfontolandó továbbá az is, hogy egyes különösen ritka betegségek gyógyszereit (ultra orphan drugs), melyek bizonyosan nem költséghatékonyak, az értékelő bizottságok pozitívan bíráltak el. Ez felhívja a figyelmet a jelenlegi elemzések és küszöbértékek korlátaira és arra enged következtetni, hogy ezek nem képesek megfelelően reflektálni a gyógyszerek valós (társadalmi) értékére. (Drummond et al., 2007b, Hughes, 2006, Hyry et al., 2014, McCabe et al., 2007b).

Egy terápia közpénzből való finanszírozásának eldöntésénél a költséghatékonyasági küszöbérték a választásunk legmagasabb, még elfogadható lehetőség költségét szimbolizálja. Ha az árva gyógyszerekről való döntéseink szisztematikusan e normákkal szemben születnek, a kritériumokat felül kell vizsgálni (Burls et al., 2005). Amennyiben árva gyógyszereket szignifikánsan magasabb inkrementális költséghatékonyasági ráták mellett rutinszerűen közfinanszírozásba vesszünk, akkor a ritka betegségben szenvedő emberek egészségnyereségét felülértékeljük. Az átláthatóság fenntartása érdekében ezt a preferenciánkat a súlyos, ritka, más eljárással nem kezelhető betegségek irányába egyértelműen és nyíltan ki kell tudnunk jelenteni (Drummond et al., 2007b, Drummond et al., 2007a, McCabe et al., 2010a, McCabe et al., 2007a).

McCabe és munkatársai (2007) egy fontos kérdést vetettek fel: amennyiben az árva gyógyszerek esetén ragaszkodunk a standard költséghatékonyasági kritériumainkhoz, és – ahogyan azt fent több szerző is hangsúlyozta – azt várjuk, hogy ezek a készítmények nem képesek megfelelni ezeknek a feltételeknek, miért alkalmazunk egyáltalán ösztönzőket a kifejlesztésükre? Ebből a szempontból az ösztönzőkre és a felhasznált erőforrásokra csak egyszerű elsüllyedt költségként kellene tekintenünk, ha a gyógyszer nem költséghatékony (Coyle et al., 2014, McCabe et al., 2007b). A gyártók számára a legfontosabb jelző és ösztönző a gyógyszerért kifizetett ár vagy más logikával az értékelés során használt küszöbérték. Ezeket az értékeket elvben nem szabad, hogy az előzetesen biztosított ösztönzők befolyásolják. Amennyiben a küszöbérték explicit és transzparens mind a gyártó mind pedig a közfinanszírozó képes eldönteni mennyi pénzt éri meg elkölteni az adott gyógyszer fejlesztésére. A legnagyobb kihívás az "árva prémium" létének és mértékének meghatározása. Amennyiben ez a prémium átlátható módon mérhető és használható, akkor meg lehet határozni a hozzá tartozó költséghatékonyasági küszöbértéket is (McCabe et al., 2007b).

Az „árva” készítmények általános kritériumok alól való mentesülésének egy lehetséges alapja lenne, ha bizonyíthatóan létezne társadalmi preferencia a „ritkák” előnyben részesítésére (Desser, 2013, Desser et al., 2013, McCabe et al., 2005). A NICE Citizen Council egy gyakran idézett vizsgálata szolgáltatott némi bizonyítékot a ritkaság pozitív társadalmi értékeléséről, azonban más empirikus vizsgálatok ezt a megállapítást nem tudták megerősíteni, inkább a választás elkerülését és a válaszadók preferencia instabilitását hangsúlyozták (Desser, 2013, Desser et al., 2010, Desser et al., 2013, Dragojlovic et al., 2015, NICE, 2004). A betegség ritkasága önmagában legtöbbször csak a döntéshozók meglévő adatokban mutakozó bizonytalanság iránti toleranciáját növelte (McCabe et al., 2010a).

A szisztematikus irodalmi áttekintésünk során több ajánlást találtunk a fent leírt kérdésekkel kapcsolatban. Több szerző hangsúlyozta, hogy amennyiben klinikai bizonyítékok rendelkezésre állnak, a standard költséghatékonysági elemzést megfelelő érzékenységvizsgálattal kiegészítve el lehet végezni. Továbbá, hogy egyes árva gyógyszerek költséghatékonyak lehetnek standard küszöbértékek használata mellett (Cheng et al., 2012, McCabe et al., 2007b). Ugyanakkor, jelentős bizonytalanságra kell számítanunk az eredményeinkkel kapcsolatban, melyek akár hátráltathatják is a befogadási döntést, amíg további bizonyítékok hozzáférhetővé válnak (McCabe et al., 2005). Járható út, ha a döntéshozók explicit módon figyelmen kívül hagyják a költséghatékonysági kritériumot, de ebben az esetben a gyógyszereknél a minimálisan elvárható követelményeket, mint hatásosság és biztonságosság bizonyítása és megfelelően alátámasztott költségvetési hatáselemzés teljesíteni kell (Coyle et al., 2014, Winkvist et al., 2014). Több szerző középutas megoldást javasolt, nevezetesen, hogy az árva gyógyszerek költséghatékonysági elemzéséhez a meglévő standard módszertan alapjaiban megfelelő, azonban finomhangolni vagy frissíteni szükséges ezeket. Az 18. táblázat foglalja össze az irodalomban megjelent javaslatokat.

18. táblázat Az árva gyógyszerek költséghatékonysági vizsgálatainak finomhangolására szolgáló javaslatok

Megoldási javaslat	Leírás	Hivatkozások
Súlyozott QALY számítás	A betegség előfordulási gyakorisága és súlyossága szerint súlyozott QALY esetében magasabb értéket tulajdonítunk egy ritka betegségben szenvedő személy egészségnyereségének. Az eredmény, hogy az árva gyógyszerek ICER értéke csökkenni fog, így növelve annak esélyét a készítmények költséghatékonyságát.	Dupont és Van Wilder (2011) Hughes, 2005 #148@ @author-year} Simoens (2011) Simoens et al. (2013) Hughes (2006) Fishman és Skrepnek (2012) Sheehan (2005) Picavet et al. (2012b)
QALY kategorizálás	A ritka betegség előtérbe helyezését úgy is el lehet érni, hogy a megnyert QALY-kat más értékelési kategóriákba soroljuk, például a betegség súlyossági állapotától függően.	Fishman, 2012 Fishman és Skrepnek (2012)
Magasabb költséghatékonysági küszöbérték	A költséghatékonysági küszöbérték egyszerű emelése árva gyógyszerek esetében növeli annak az esélyét, hogy a gyógyszerek költséghatékonyságosak legyenek.	Simoens et al. (2013) Mentzakis et al. (2011) Picavet et al. (2012b)
Speciális szabályok a költséghatékonysági küszöbérték felett	<ul style="list-style-type: none"> <li>A költséghatékonysági küszöbérték felett elkülönülő támogatási mechanizmusok, kasszák lépnek életbe és/vagy önálló politikai döntésekre van szükség minden gyógyszernél.</li> <li>Az árva gyógyszerek jövedelmezőségének különböző árszinteken való felmérése, azaz a prémium árat a gyártó költségeinek és hozamainak alapos elemzésével kell indokolni.</li> </ul>	Hogerzeil (2005)  (Coyle et al., 2014)

Azonban függetlenül attól, hogy a javaslatok közül melyiket választjuk, a ritka betegségben szenvedő emberek egészségnyereségét felülértékeljük, ezzel pedig ellentmondunk annak az etikai elvnek, miszerint az emberek életét és egészségét egyenlőnek tekintjük (Dupont és Van Wilder, 2011, McCabe et al., 2005, McCabe et al., 2006).

A közép-kelet-európai régióban a költséghatékonyság kérdése még inkább ellentmondásos. Az árak viszonylag szűk tartományban mozognak Európában, elsősorban a nemzetközi referenciaárazás és a parallel kereskedelem miatt. Ezzel szemben a különböző országokban a költséghatékonysági küszöbértékek inkább az országok jelentősen eltérő bruttó hazai össztermékhez (GDP) kapcsolódnak (Bertram et al., 2016). Lettországon nincs elkülönült finanszírozási séma az árva gyógyszerek esetén, a költséghatékonysági elemzések kötelezőek. Szerbiában a technológiaértékelő bizottság szintén figyelembe veszi a készítmény költséghatékonyságát az értékelés elvégzésekor (Logviss et al., 2014, Pavlović et al., 2012). Ezzel szemben Bulgária nem vizsgálta az árva gyógyszerek költséghatékonyságát, de a készítmények ára egy meghatározott országkosár vizsgálatából származó legalacsonyabb referenciaárnál nem lehet magasabb (Iskrov et al., 2012).

Számos közép-kelet-európai ország a küszöbértéket az egy főre jutó GDP-hez (lásd Magyarország, Lengyelország) vagy a kötelező minimálbérhez (lásd Szlovákia) köti, de a betegség ritkasága és súlyossága nincs befolyással a használt küszöbértékre. Mivel nincsenek specifikus küszöbértékek az árva gyógyszerek számára, ezért a gyógyszerek jóval kisebb eséllyel költséghatékonyak ezekben az országokban (Kaló et al., 2016). Mindazonáltal egy kötelező költséghatékonysági elemzéssel rendelkező, jól definiált technológiaértékelési folyamat mindig javítja az árva gyógyszerekkel kapcsolatos politikai döntések átláthatóságát (Iskrov et al., 2012).

Az irodalmi áttekintés alapján elmondható, hogy nem alakult ki konszenzusos megoldás az árva gyógyszerek költséghatékonysági elemzésének tekintetében. Tiszta megoldás és létező alternatíva, ha nem vizsgáljuk a költséghatékonyságot. Ebben az esetben azonban lemondunk az árak feletti kontrollról is, azt közvetítjük a gyártók felé, hogy a ritka betegek egészségnyeresége bármennyit „megér”. Ez a rendszer így könnyen kijátszható és az erőforrások nem hatékony elosztásához vezet. Ez megnyilvánul egy részről a közfinanszírozói erőforrások pazarlásában, mivel a korlátos kasszából (még ha a korlátosság

nem is mindig nyilvánvaló) nem törekszünk minél több egészségnyereséget vásárolni. Másik oldalról, a gyártói erőforrások szintén „pazarló” módon kerülnek felhasználásra, ugyanis ebben az esetben a rendszer a gyártókat nem ösztönzi hatékonyabb készítmények kifejlesztésére, mivel az eladási ár és ennek talaján a gyártói bevételek nem a készítmény hatásosságától függenek elsődlegesen.

Megoldási opciók skáláján a másik véglet, ha ragaszkodunk a költséghatékonyság vizsgálatához és az eredeti küszöbértéket alkalmazzuk. Ebben az esetben bizonyosan kizárunk terápiákat a finanszírozásból. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a közfinanszírozók ezt nem kívánják megtenni, és sok esetben jóval küszöbérték felett is megtörténik a befogadás. Ezt két módon lehet interpretálni, 1) a ritka betegek egészségnyeresége többet ér, 2) az egészségnyereségen túl van más értéknövelő tényező, melyet a klasszikus költséghatékonysági értékelés nem számszerűsít.

A köztes megoldási javaslatok a fenti két pont jelentette dilemmára kívánnak pragmatikus választ adni. Arra, hogy valamely opció adekvát módon reflektál-e a gyógyszer valós értékére további kutatások hivatottak eldönteni.

#### *5.6.2 Betegséggyakoriság és a költséghatékonysági ráta összefüggése*

A költséghatékonysági ráták és egészségnyereség adatok elemzésére végzett kutatás kezdetekor 84 árva gyógyszer rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel az Európai Unióban. Egyesült Királyságra vonatkozóan, a technológiaértékelés szempontjából mértékadó szervezetek honlapjain és a Google Scholar felületen végzett keresések eredményeként 31 olyan riportot és publikációt azonosítottunk, ahol a gyógyszerek költséghatékonyságának vizsgálatára költség-hasznossági elemzést végeztek és közölték az eredményül kapott inkrementális költség-hatékonysági ráta (ICER) nagyságát.

A bevont elemzések riportjait 2006 és 2015 között publikálták. A riportok forrását tekintve, a NICE oldalán 13, a SMC oldalán 9, az NHS oldalán 3, az ERG-York honlapján 1 riportot azonosítottunk, kiegészítésül bevontunk az elemzésbe 5 relevánsnak tekinthető publikációt is. Az elemzések során a komparátor minden esetben célzott kezelésnek nem tekinthető tüneti terápia (best supportive care) volt. 17 elemzés időhorizontja élethosszig tartott, de találunk rövidebb, 5, 10 és 15 éves időtávú elemzéseket is. Az ICER széles



tartományban mozgott, azonosítottunk költségmegtakarítással járó gyógyszert (ICER= -£10 009/QALY), míg a skála másik szélén kirívóan magas költséghatékonysági rátával rendelkező (ICER=£564 692/QALY) gyógyszer is akadt.

Mind a 31 gyógyszer esetében az Orphanet honlapja alapján meghatároztuk az indikációs betegség gyakoriságát. A pont-prevalencia viszonylag széles tartományban, 0,1-42 / 100 000 lakos között mozgott. Az elemzések alapadatainak összefoglalását gyógyszernev szerinti „ABC” rendben a 19. táblázat tartalmazza.

19. táblázat Az azonosított ICER értéket publikáló elemzések alapadatai

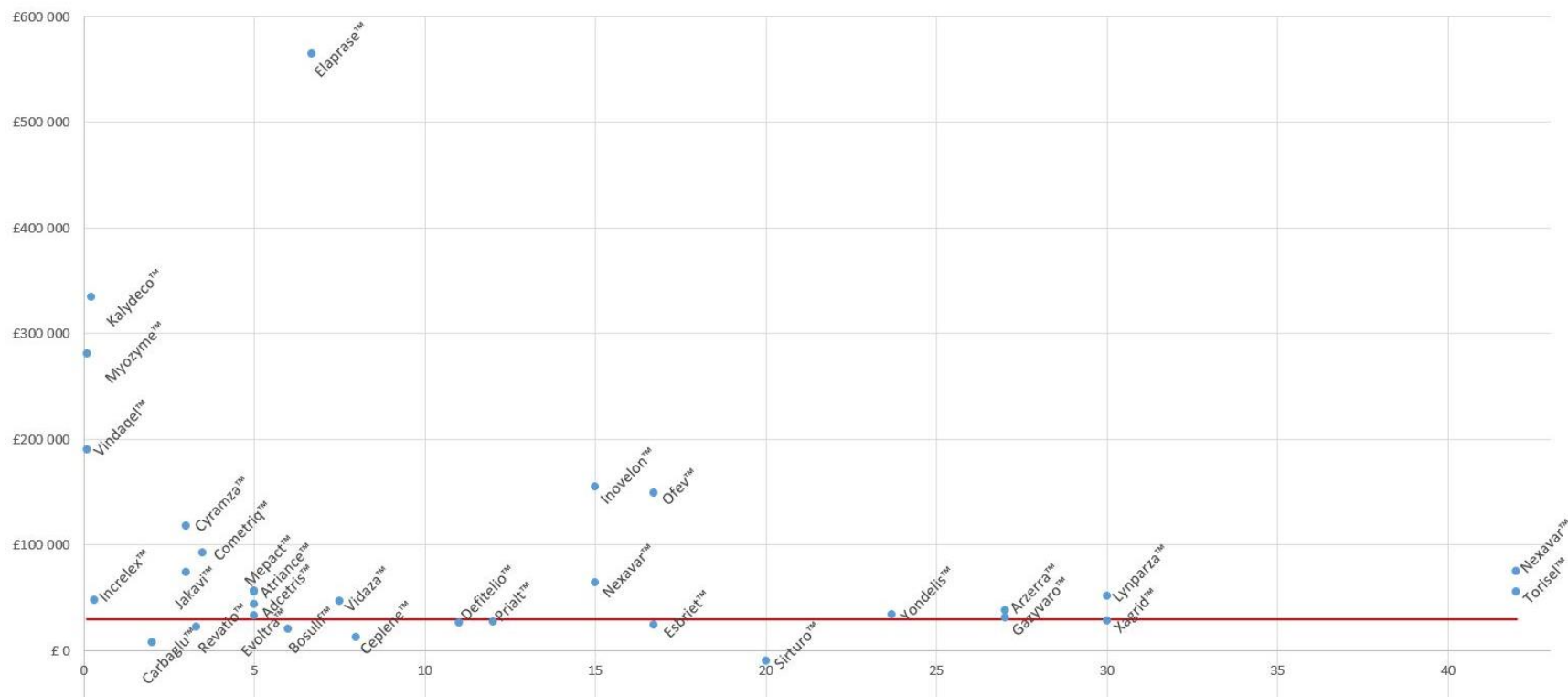
Gyógyszernév	Publikáció éve	Forrás	Betegség	Prevalencia (esetszám /100,000 lakos)	ICER (£/QALY)
Adcetris™	2014	SMC	Hodgkin Disease Lymphoma, Non-Hodgkin	5	£43 731
Arzerra™	2010	NICE	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell	27	£38 421
Atriance™	2008	SMC	Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	5	£56 107
Bosulif™	2013	NICE	Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia	6	£20 972
Carbaglu™	2013	SMC	Amino Acid Metabolism, Propionic Acidemia	2	£7 652
Ceplene™	2010	SMC	Acute myeloid leukemia	8	£12 617
Cometriq™	2015	SMC	Thyroid Neoplasms	3,5	£93 141
Cyramza™	2015	NICE	Stomach Neoplasms	3	£118 209
Defitelio™	2014	SMC	Hepatic Veno-Occlusive Disease	11	£26 029
Elaprase™	2006	SMC	Mucopolysaccharidosis II	6,7	£564 692
Esbriet™	2013	NICE	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	16,7	£24 000
Evoltra™	2006	SMC	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	5	£33 162
Gazyvaro™	2014	NICE	Chronic lymphocytic, B-cell leukaemia (B-CLL)	27	£31 000
Increlex™	2013	NHS	Laron syndrome	0,3	£47 516
Inovelon™	2010	publikáció	Epilepsy	15	£154 831
Jakavi™	2013	NICE	Myeloproliferative disorders	3	£73 980
Kalydeco™	2012	NHS	Cystic fibrosis	0,2	£335 000
Lynparza™	2015	NICE	Ovarian cancer	30	£51 600
Mepact™	2011	NICE	Osteosarcoma	5	£56 683

Gyógyszernév	Publikáció éve	Forrás	Betegség	Prevalencia (esetszám /100,000 lakos)	ICER (£/QALY)
Myozyme™	2007	SMC	Glycogen Storage Disease Type II.	0,1	£281 367
Nexavar™	2009	NICE	Advanced hepatocellular carcinoma	15	£64 754
Nexavar™	2010	publikáció	Renal cell carcinoma	42	£75 398
Ofev™	2015	NICE	Idiopathic pulmonary fibrosis	16,7	£149 361
Prialt™	2009	publikáció	Spinal pain injections	12	£27 443
Revatio™	2009	publikáció	Pulmonary hypertension	3,3	£22 058
Sirturo™	2015	publikáció	Multidrug-resistant tuberculosis	20	-£10 009
Torisel™	2009	NICE	Advanced Renal Cell Carcinoma	42	£55 814
Vidaza™	2011	NICE	Myelodysplastic syndromes	7,5	£47 200
Vindagel™	2012	ERG-York	Amyloidosis	0,1	£189 995
Xagrid™	2012	NHS	Essential thrombocythemia	30	£28 000
Yondelis™	2010	NICE	Ovarian neoplasms, Sarcoma	23,7	£34 500

A költséghatékonysági küszöbértéket a NICE ajánlása alapján £30.000/QALY-ban határoztuk meg. A vizsgált 31 gyógyszer közül 9 ICER értéke a küszöbérték alatt maradt, ami közel a készítmények harmada. További 11 gyógyszer ICER értéke a kétszeres £60.000/QALY értéket nem haladta meg. Kiugróan magas, £100.000/QALY-t meghaladó eredménnyel 7 készítmény rendelkezett.

A gyógyszerekhez tartozó ICER értékeket az indikációs betegségek gyakoriságának függvényében ábrázoltuk (12. ábra). Az ábra alapján a két változó között kapcsolatot lehetett sejteni, azaz alacsonyabb betegség prevalenciánál magasabb ICER értékeket vélhetünk felfedezni. Példaképpen, a 7 kiemelkedően magas ICER értékkel (>£100.000/QALY) rendelkező készítmény közül 5 célbetegségének gyakorisága 10/100.000 lakosnál kisebb volt.

12. ábra Az inkrementális költséghatékonysági ráták alakulása a betegséggyakoriság függvényében (piros vonal: költséghatékonysági küszöbérték)



Az elemzésben a betegséggyakoriság és az ICER értékek trendszerű kapcsolatát teszteltük. Legkisebb négyzetek módszerével görbét illesztettünk és vizsgáltuk a determinációs együttható ( $R^2$ ) nagyságát. A változók között sem lineáris ( $R^2=0,068$ ), sem hatvány ( $R^2=0,083$ ), sem pedig logaritmikus ( $R^2=0,166$ ) kapcsolatot nem lehetett igazolni. Kijelenthető, hogy a betegséggyakoriság nagyon kis százalékát magyarázza az ICER értékek szóródásának.

Bár gyenge kapcsolat az ábra alapján feltételezhető, jelen elemzésbe bevont gyógyszereken ez statisztikailag nem bizonyítható. Érdekes az összefüggést tovább vizsgálni, amennyiben több gyógyszer esetében állnak adatok rendelkezésre.

A kutatás eredményei egyértelműen rámutatnak, hogy az árva gyógyszerek jelentős százalékban (29%) képesek megfelelni a standard költséghatékonysági feltételeknek. Ezen felül, ha jelenlegi küszöbértéket képzeletben a kétszeresére emelnénk, úgy már a készítmények kétharmada (65%) költséghatékonynak bizonyulna. Egy jelentősen megemelt küszöb alkalmazása általánosan az árva gyógyszerek esetén – például a NICE által javasolt tízszeres érték – nem tűnik indokoltnak. Ebben az esetben ugyanis a gyártók minden árva gyógyszer árazását az emelt küszöb alapján határoznák meg, ami jelentős árnövekedéshez vezetne számos készítmény esetében.

Amennyiben a gyakran ismételt érvelés helytálló, mely szerint a gyártók azért kényszerülnek emelt árazásra, mert a hagyományos árképzéssel piaci alapon nem jövedelmező a gyógyszerfejlesztés az alacsony betegszámok miatt, akkor a betegséggyakorisággal az ICER értéknek valamilyen korrelációt kellene mutatnia. Ez a kapcsolat nem volt statisztikailag igazolható, így más faktorokat szükséges keresni, melyek a gyógyszer árát befolyásolják.

5.6.3 *Betegséggyakoriság, az egészségnyereség és a költséghatékonysági ráta közötti összefüggés (Zelei és Csanadi, 2017)*

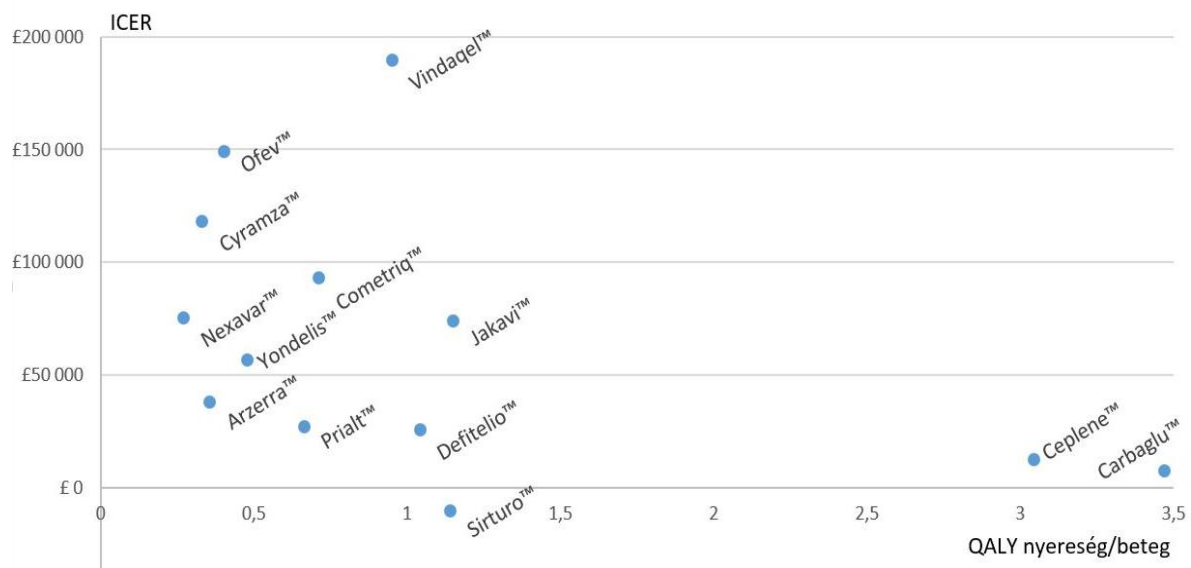
A 31 azonosított technológiaértékelő riport közül 13 esetben állt rendelkezésre az ICER érték mellett inkrementális QALY nyereség adat is. A riportokból kivont adatokat a 20. táblázat tartalmazza.

20. táblázat Inkrementális QALY nyereség eredmények az árva gyógyszerek esetén

Gyógyszernév	Publikáció éve	Forrás	Prevalencia (esetszám /100,000 lakos)	ICER (£/QALY)	inkrementális QALY nyereség/fő
Arzerra™	2010	NICE	27	£38 421	0,353
Carbaglu™	2013	SMC	2	£7 652	3,47
Ceplene™	2010	SMC	8	£12 617	3,042
Cometriq™	2015	SMC	3,5	£93 141	0,71
Cyramza™	2015	NICE	3	£118 209	0,33
Defitelio™	2014	SMC	11	£26 029	1,04
Jakavi™	2013	NICE	3	£73 980	1,15
Nexavar™	2010	publication	42	£75 398	0,27
Ofev™	2015	NICE	16,7	£149 361	0,05-0,4
Prialt™	2009	publication	12	£27 443	0,662
Sirturo™	2015	publication	20	-£10 009	1,14
Vindaqel™	2012	ERG-York	0,1	£189 995	0,95
Yondelis™	2010	NICE	23,7	£56 985	0,476

Az 13. ábrán az ICER értékeket az inkrementális QALY nyereség/fő függvényében ábrázoltuk.

13. ábra ICER értékek az inkrementális QALY nyereség/fő függvényében



Az ábra alapján egyértelmű, hogy az előzetes feltevést, mely szerint a nagyobb inkrementális egészségnyereséget generáló árva gyógyszereknél relatív magasabb árakat és ennek megfelelően relatív magasabb ICER értékeket tapasztalunk, nem lehet igazolni. A két gyógyszer, melynél magas QALY nyereséget látunk (Carbaglu™, Ceplene™) relatív alacsonyabb ICER értékekkel rendelkezik, illetve találunk példát kisebb egészségnyereséget generáló gyógyszerekre, melyek igen magas ICER értékekkel rendelkeznek (Ofev™, Cyramza™).

A következő lépésben a gyógyszerek egymáshoz képesti árazását vizsgáltuk a betegséggyakoriság és a hozzáadott egészségnyereség függvényében. A módszertani fejezetben leírtak szerint kiszámítottuk a gyógyszerekhez tartozó árazási indexeket. Első elemzésben a képletbe a „nyers” adatokat helyettesítettük be, míg a második esetben a betegséggyakoriságban mutatózó nagyságrendi különbséget logaritmikus transzformációval csökkentettük. Az árazás értékelésére vonatkozó határokat az eredmények ismeretében önkényesen állapítottuk meg. Alulárázottnak tekintettük a 100-as érték feletti, míg felülárázottnak a 10-es értéknél kisebb mutatóval rendelkező gyógyszereket. Az eredményeket a 21. táblázat foglalja össze.



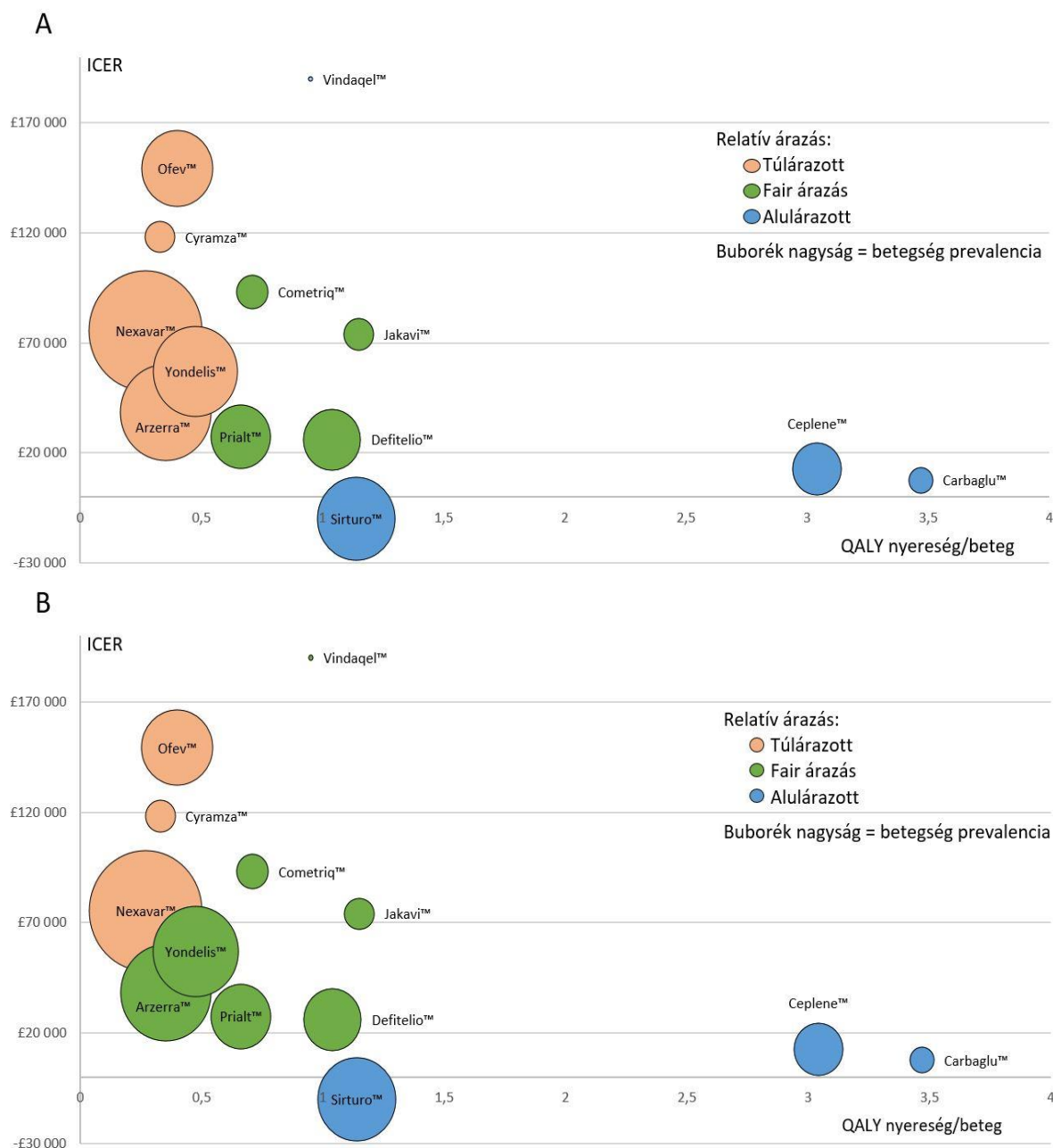
21. táblázat A prevalencia, az ICER és az inkrementális QALY nyereség alapján számolt árazási indexek

Gyógyszernév	Prevalencia (esetszám /10000 lakos)	ICER (£/QALY )	Inkrementáli s QALY nyereség/fő	Árazási index (Első szcenárió)	Értékelés	Árazási index (Második szcenárió)	Értékelés
Arzerra™	27	£38 421	0,353	3,4	Túlárázott	11,6	Fair árazás
Carbaglu™	2	£7 652	3,47	2267,4	Alulárázott	855,9	Alulárázott
Ceplene™	8	£12 617	3,042	301,4	Alulárázott	360,7	Alulárázott
Cometriq™	3,5	£93 141	0,71	21,8	Fair árazás	13,0	Fair árazás
Cyramza™	3	£118 209	0,1-0,33	9,3	Túlárázott	4,9	Túlárázott
Defitelio™	11	£26 029	1,04	36,3	Fair árazás	57,1	Fair árazás
Jakavi™	3	£73 980	1,15	51,8	Fair árazás	27,3	Fair árazás
Nexavar™	42	£75 398	0,27	0,9	Túlárázott	4,3	Túlárázott
Ofev™	16,7	£149 361	0,05-0,4	1,6	Túlárázott	3,6	Túlárázott
Prialt™	12	£27 443	0,662	20,1	Fair árazás	34,0	Fair árazás
Sirturo™	20	-£10 009	1,14	-57,0	Jelentősen alulárázott	-149,9	Jelentősen alulárázott
Vindaqel™	0,1	£189 995	0,95	500,0	Alulárázott	21,7	Fair árazás
Yondelis™	23,7	£56 985	0,476	3,5	Túlárázott	10,7	Fair árazás

Az eredményeket grafikusan a 14. ábrán szemléltettük. A célbetegségek gyakoriságát a „buborékok” nagysága szimbolizálja. Az első elemzésben (14/A ábra) öt árva gyógyszer tekintettünk túlárazottnak. Ezek a készítmények viszonylag kis hozzáadott egészségnyereség eredményeztek és relatív nagy betegpopulációt céloztak. A Cyramza<sup>TM</sup> esetében a kisebb betegség prevalencia nem igazolta a magasabb ICER értéket a csekély QALY nyereség miatt. Négy gyógyszer tekintettünk relatív „alulárazottnak”. Ezek közül kettő viszonylag nagy egészségnyereséget generált alacsony ICER értékek mellett, egy negatív ICER-rel rendelkezett (pozitív egészségnyereség és költségmegtakarítás miatt), egy készítménynek pedig a magas ICER értékét a betegség nagyon alacsony prevalenciája ellensúlyozta és a képletünk így is alulárazottként határozta meg. Az első elemzés eredményei alapján négy gyógyszert fair árazásúnak tekintettünk.

Jelentős különbség mutatkozott a célbetegségek előfordulási gyakoriságában, amely befolyásolta az első elemzés eredményeit. A második elemzés során így a prevalencia adatokat logaritmizáltuk és így helyettesítettük be a képletbe. Az eredményeket a 14/B ábra összegzi. Két, az első scenárióban túlárazottnak tekintett gyógyszer (Arzerra<sup>TM</sup> és Yondelis<sup>TM</sup>) és egy (Vindaquel<sup>TM</sup>) alulárazott készítmény átkerült a fair árazású kategóriába.

14. ábra A prevalencia, az ICER és az inkrementális QALY nyereség kapcsolata (A és B elemzés)



Az előzetes feltevést, mely szerint, felülértékeljük azon árva gyógyszereket, melyek jelentős inkrementális egészségnyereséget generálnak (pl. jelentősen nyújtják az élethosszt) nem sikerült igazolni. A jelenlegi adathalmazon az összefüggés nem mutatható ki, de érdemes több árva gyógyszeren elvégezni az elemzést, amennyiben az adatok rendelkezésre állnak.

A kifejlesztett árazási index alkalmas arra, hogy a betegséggyakoriság és az egészségnyereség dimenzióját egyszerre értékelje. Ha elméletben elfogadjuk a két paramétert, mint a gyógyszer értékét (árát) meghatározó tényezőt, úgy az eszköz a jövőben is használható a gyógyszerek árazásának értékelésére. Az elemzés korlátja, hogy korábban ilyen jellegű mutatószám nem került publikálásra, ezért referenciapont nem áll rendelkezésre az elemzéshez és az egyes gyógyszereket csak egymás relációjában lehetett értékelni.

## 5.7 Méltányossági aspektusok a ritka betegségek terápiás eljárásainak közfinanszírozásában (Zelei et al., 2016)

A méltányossági szempontok a ritka betegségben szenvedők deprivált helyzetéből fakadóan kiemelt szerepet kapnak a közfinanszírozási döntések esetén. Az árva gyógyszerek értékelési kritériumaira végzett szisztematikus irodalomkutatás során fokozott figyelmet fordítottunk a méltányossági érvek gyűjtésére és értékelésére. A szisztematikus irodalomkutatás 37 tanulmányt azonosított, mely az árva gyógyszerek finanszírozásának méltányossági aspektusaival foglalkozott. Az irodalomban számos nézőpont került felszínre és intenzív diskurzus zajlott a méltányossági szempontokkal kapcsolatban.

Alapvető erkölcsi dilemmával kerülünk szembe, amikor egy hatásos, de rendkívül drága árva gyógyszer finanszírozásáról kívánunk döntést hozni. Szűkös erőforrások mellett, amennyiben lehetőségünk van ugyanabból az összegből több egészségnyereséget vásárolni „hagyományos” betegségben szenvedők számára, felmerül a kérdés, hogy méltányos-e, ha ritka betegségben szenvedőket gyógyítunk rendkívül drágán? Más szavakkal, méltányossági alapon felülértékelhetjük-e a ritka betegek egészségnyereségét, avagy, alkalmazhatunk-e magasabb költséghatékonysági küszöbértékeket árva gyógyszerek esetén?

Kiindulópontnak az utilitarista álláspontot tekinthetjük, amelynek válasza a fenti kérdésekre, hogy "Nem". Az utilitaristák szerint a rendelkezésünkre álló erőforrásokból a lehető legtöbb javat (egészséget) kell előállítani és ez mindegy, hogy kinél jelentkezik. Ebből a szemszögből a ritka betegségek kezelésére fordított erőforrások etikátlannak tekinthetőek, mivel a társadalom összesített jólétét (egészség-javulását) így nem maximalizáljuk (Dear et al., 2006, Fishman és Skrepnek, 2012, Hughes et al., 2005). Továbbá, ha az árva készítményeket rendszerszinten magasabb ICER értékek mellett finanszírozzuk úgy a ritka

betegségben szenvedők egészségnyereségét explicit módon felülértékeljük más emberekéhez képest, ami az utilitarista érvrendszer szerint etikátlan (Hughes et al., 2005). Mivel a közfinanszírozásban lévő árva gyógyszerek száma növekszik, mind több és több „hagyományos” beteget fosztunk meg a gyógyszerétől vagy sorolunk hátrébb az ellátásban (Burls et al., 2005).

Az utilitarista álláspont szerint mindaddig, amíg nincs tudományos bizonyíték a ritka és súlyos rendellenességek gyógyításának társadalmi preferenciájáról, a gyakoribb súlyos betegségeket kell kezelni, ha az összesített egészségnyereség így nagyobb lesz (McCabe et al., 2005, Drummond et al., 2007b, Drummond et al., 2007a, McCabe et al., 2007b). A Desser és kollégái által Norvégiában végzett kutatások alapján pusztán a ritkaság miatt alig mutatható ki preferencia a ritka betegek irányába (Desser, 2013, Desser et al., 2010, Desser et al., 2013).

Nem férhet hozzá kétség, hogy az utilitarista szemléletnek általában véve az erőforrások elosztásának alapját kell képeznie. Azonban, ha feltesszük a kérdést, hogy "mértánys-e, hogy súlyos betegségben szenvedő emberek gyógyszerekhez való hozzáféréséről, kizárólag az egészségnyereségük költséghatékonysága alapján döntünk?", és a válasz nemleges, úgy a kérdés az, hogy milyen alapon fizessünk prémium árat az árva készítményekért, illetve mekkora legyen ez a prémium? (Sheehan, 2005) Az irodalom számos etikai, méltányossági érvet sorakoztatott a ritka betegek kezelése mellé.

Az első gyakran megjelenő méltányossági érv a „**non-abandonment**”, azaz, hogy nem hagyhatunk magukra kiszolgáltatott csoportokat. Simoens és kollégái (2011) megfogalmazása szerint az árva gyógyszerek finanszírozása a szociális szolidaritás megjelenése, ahol a sebezhető csoportokat támogatunk (Simoens, 2011). Hasonló gondolatokat tartalmazott több tanulmány, melyek szerint a társadalom nem hagyhatja magára azokat a szerencsétleneket, akik ritka és súlyos betegségben szenvednek és külső tényezők miatt nem jutnak terápiához (Dear et al., 2006, Pinxten et al., 2012). Coyle és társai (2014) úgy fogalmazzák, hogy „fair esélyeket” kell biztosítanunk a ritka betegek számára is, még abban az esetben is, ha ezzel felülértékeljük az egészségnyereségüket (Coyle et al., 2014). A „non-abandonment”-tel szemben megjelenő kritika, hogy a szolidaritás alapú egészségügyi rendszerek mindenki számára biztosítanak alapellátást, így senkit sem hagy

magára a rendszer. Korlátozások csak olyan gyógyszerek esetén lépnek életbe, amelyek messze nem költséghatékonyak és ez független a gyógyszer célcsoportjától (McCabe et al., 2010a, McCabe et al., 2010b).

A második gyakran megfogalmazott érv a „**rule of rescue**”, azaz a közvetlen veszély vagy életveszély elhárítása. Hughes és társai (2005) szerint ez egyfajta elköteleződés a legnagyobb szükségben lévők iránt. Általánosságban véve magasabb értéket tulajdonítunk az egészségnyereségnek, ha alacsony esetszám fordul elő, az állapot súlyos, életveszélyes és nincs alternatív megoldás (Hughes et al., 2005). Rosenberg-Yunger (2011) szerint az életmentő képességet mindenképp tekintetbe kell venni finanszírozási döntésekkor, míg Panju (2010) ennél is tovább megy és álláspontja szerint alternatív terápia hiányában, életet veszélyeztető betegségek esetén a terápiát ártól függetlenül biztosítani kell (Panju és Bell, 2010, Rosenberg-Yunger et al., 2011). A „rule of rescue” érveléssel szemben számos kritika megfogalmazódott. Első, hogy az azonnali, életveszélyes állapot számos más betegséget is jellemez, amelyeknél a kezelés nagyobb egészségnyereséget állít elő (Dear et al., 2006, Simoens, 2011). Továbbá, életünk során valamikor mindannyian szembenézünk a fenyegető halállal, így ez nem lehet a ritka betegségek megkülönböztető jegye (McCabe, 2010). Laupacis és társai (2009) azt hangsúlyozták, hogy nem helyes, ha a „rule of rescue” szabály alapján az árva gyógyszereket felülértékeljük, mivel ez nem egyenlő azzal, hogy az életmentő gyógyszereket felülértékeljük más gyógyszerekkel szemben (Laupacis, 2009). Míg végül Simoens (2012) ellenérve, hogy korlátozott erőforrások birtokában a szabály nem hajtható végre általánosan, lakossági szinten a szinte végtelen erőforrásigény miatt (Simoens et al., 2012).

Az irodalomban a harmadik gyakran megjelenő etikai érv a „**Rights based approach**”, mely szerint hatásos kezeléshez való hozzáféréshez a ritka betegeknek is joguk van. Ez megfogalmazható egyfajta „természetjogi” érvelésként, ami úgy szól, hogy a társadalmi igazságosság megkívánja, hogy mindenkit olyan méltósággal és tisztelettel gyógyítsunk, mint amit egy emberi lény megérdemel (Kinney, 2014). Ennél egzaktabb megközelítés, amikor azt hangsúlyozzuk, hogy alapszintű ellátást minden beteg számára biztosítani kell, mert ez így helyes (Kinney, 2014, Mentzakis et al., 2011). Továbbá fontos, hogy az alapszintű ellátás legtöbb esetben törvényileg is rögzített (Hughes et al., 2005). Itt is találkozunk kritikával, ugyanis a „rights based approach” nem feltétlenül jelenti azt, hogy a

ritka betegek egészségnyereségét felül kell értékelnünk, pusztán azt, hogy másokhoz hasonlóan standard kezelést számukra is biztosítanunk kell (Hughes et al., 2005).

Az alapszintű ellátáson túlmutat, ha azt mondjuk, hogy a társadalmi érték meghatározásakor ellátáshoz való egyelő hozzáférés kell, hogy mérvadó legyen, az etikai érvrendszert ez esetben az „**esélyegyenlőség**” köré építjük. Az esélyek egyenlősége a ritka betegek esetén azt jelentené, hogy a számukra is biztosítanunk kell a hozzáférést hasonlóan hatásos és biztonságos gyógyszerekhez, ugyanúgy, mint más betegeknek (Drummond et al., 2007b, Hyry et al., 2014, Pinxten et al., 2012). Coyle (2015) tovább megy és azt állítja, hogy mindenki számára fair esélyt kell biztosítani, hogy ne csak valamilyen kezelést, hanem a rendelkezésre álló legjobb kezelést megkaphassa (Coyle et al., 2015).

Az etikai érvekkel szembeni általános kritika szerint hajlamosak vagyunk nagyobb súlyt adni az azonosított áldozatoknak, mint a statisztikai áldozatoknak. A ritka betegségben szenvedők egészségnyereségének értékelésénél az azonosított áldozatokból fakadó torzítást ki kell zárnunk (London, 2012). Drummond és társai (2014) felhívták a figyelmet, hogy a ritka betegségben szenvedők helyzetéről szóló vitát vertikális és horizontális méltányosság kérdéseire is le lehet fordítani, melyek szerint azonos ellátást kell nyújtanunk az azonos szükségben lévőknek és több segítséget kell nyújtanunk a rosszabb helyzetben lévőknek. A ritka betegeket előnyben részesítők általában a vertikális méltányosság érveit használják, míg a kritikusok a horizontális igazságosság mellett szólnak (Drummond és Towse, 2014).

McCabe és társai (2010) szerint méltányossági szempontból számos cél felvonultatható (egyenlő egészség kimenetek, egyenlő erőforrás felhasználás, súlyosság alapján történő erőforrás elosztás), azonban alapvető követelmény az univerzalitás, azaz, hogy minden készítményt azonos kritériumok és metódus szerint értékeljünk (McCabe et al., 2010a). Ha az egészségügyi rendszer a saját deklarált céljait követve értékeli a technológiákat, de kivételeket képez, akkor az alapvető céljait kérdőjelezi meg. Ez alapján nem lehet speciális esetként kezelni az árva gyógyszereket, azokat az általános értékelési folyamatba kell beilleszteni, melyet azonban lehet alakítani (McCabe et al., 2010a).

Összegzésként elmondható, hogy ha explicit módon figyelembe vesszük az említett méltányossági érveket, az magasabb költséghatékonysági küszöbérték alkalmazását feltételezi ritka betegségek esetén. El kell döntenünk az átváltást, azaz kérdés, hogy mi a fontos

a társadalom számára, a lehető legnagyobb egészségnyereséget előállítani vagy biztosítani minden ember számára a hozzáférést az ellátáshoz? Az utilitarista álláspont szerint hasonlóan erős limitet kell szabni az árva gyógyszereknél, míg más nézőpontok az egyenlő hozzáférést teszik mindennél előbbre. Picavet (2012) négy kategóriába sorolja a követendő alapelveket: (1) gyógyítsunk egyenlően; (2) a legkedvezőtlenebb helyzetben lévőket támogassuk; (3) a teljes nyereség maximalizálására törekedjünk; (4) hasznosságot díjazzuk. Társadalmi vitának és további kutatásoknak kell eldöntenie, hogy az egyes célok milyen mértékben esnek számításba és meg kell találni a megfelelő átváltást az egészségnyereség maximalizálása és a méltányossági motivációk között (Picavet et al., 2012b).

A méltányossági érvek az árva gyógyszerek értékelése során hivatkozási alapot jelentenek, ugyanakkor az irodalomban nem található konszenzusos ajánlás a méltányossági kritérium „számszerűsítésére”, gyakorlati alkalmazására vonatkozóan. Ez jelentősen csökkenti az objektivitást és átláthatóságot, továbbá nem segít meghatározni egyes árva gyógyszerek értékét. Összességében elmondható, hogy a ritka betegek kizárólag a betegségük gyakoriságában különböznek társaiktól, de a ritkaság irányába önmagában nem mutatható ki társadalmi preferencia. Azonban azt is hangsúlyozni kell, hogy a méltányossági érvek sem a ritkaságról szólnak, hanem hátrányos helyzetűek irányába kinyilvánított társadalmi szolidaritásról. A hátrányos helyzet pedig a betegség ritkaságából fakad. A logikai sorból következik a kérdés, hogy lehet-e a betegséggyakoriság a méltányosság mérőszáma a ritka betegségek esetén? Csak akkor tételezhető fel ilyen kapcsolat, ha megállapítható, hogy minél ritkább kórképben szenved valaki, annál hátrányosabb helyzetben van.

A hátrányos helyzet abból fakad, hogy piaci szereplők részéről nem történik fejlesztés az adott betegség területén, melynek alapvetően beruházás-gazdaságossági, megtérülési okai vannak. Minél kevesebb a beteg, ezek az okok annál élesebben merülnek fel és annál kisebb eséllyel indul fejlesztés a területen. Azt mondhatjuk tehát, hogy a betegséggyakoriságnak összefüggésben kell lennie a hátrányos helyzettel. Amennyiben elfogadjuk, hogy a leghátrányosabb helyzetűeket kell a leginkább segítenünk (vertikális méltányosság), úgy a fentiek miatt azt is kijelenthetjük, hogy minél ritkább beteget gyógyítunk, annál méltányosabban járunk el, azaz annál többet ér számunkra az adott terápia. Amennyiben elfogadjuk a fenti érvelést a méltányossági szempont értékelésénél a betegséggyakoriságot figyelembe kell vennünk.



Emellett döntött több szerző is, amikor az árva gyógyszerek értékelésekor javasolta a célbetegség gyakoriságának figyelembe vételét és explicit módon beillesztette az értékelési szempontok közé (Hughes-Wilson et al., 2012, Paulden et al., 2015, Winkvist et al., 2014, Zitter, 2005).

## 5.8 Az árva gyógyszerek értékének meghatározásában szerepet játszó addicionális kritériumok (Zelevi et al., 2016)

A ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelési szempontjainak kialakítására végzett szisztematikus irodalomkutatás során (4.2 fejezet) kiemelt figyelmet fordítottunk az értékelés azon addicionális szempontjaira, melyek nem kerülnek figyelembevételre a klasszikus technológiaértékelési folyamat során, de a tanulmányok szerzői fontosnak tartották az terápiák értékének meghatározásakor. Egy-egy addicionális szempont több tanulmányban is megjelent. Az eredményeket az alábbiakban összesítem.

A szisztematikus irodalomkutatás során az egyik leggyakrabban azonosított addicionális tényező a betegség súlyossága volt, mely 9 tanulmányban szerepelt (Dear et al., 2006, Drummond és Towse, 2014, Hughes-Wilson et al., 2012, Simoons, 2011, Simoons et al., 2012, Sussex et al., 2013, Tordrup et al., 2014, Winkvist et al., 2012, Winkvist et al., 2014). Számos szerző hangsúlyozta, hogy a betegség súlyosságát, mint önálló szempontot szükséges figyelembe venni, azonban ennek módszertana vonatkozóan nem született ajánlás. Arról sem történt elemzés, hogy a szempont milyen viszonyban áll az életminőséggel, amit a hasznosság (utility) számítás számszerűsít, azaz, hogy a hasznosság értékek meghatározásakor a súlyossággal implicit módon már számolunk-e vagy valóban szükséges önálló érték meghatározó tényezőként számításba venni. A betegség súlyosságához szorosan kapcsolódik annak eldöntése, hogy a kórkép életet veszélyeztető-e vagy sem. Öt tanulmány említette ezt a szempontot, mint releváns értékelő kritériumot (Iskrov et al., 2012, McCabe et al., 2005, Simoons et al., 2012, Vegter et al., 2010, Zitter, 2005). Az életet veszélyeztető betegségek a legsúlyosabb kórképek közé tartoznak, így a fent leírt két tényező egy dimenzióban vizsgálható. Ugyanakkor, a szerzők ebben az esetben sem részletezték az életet veszélyeztető betegségek definícióját. A fenti tényezők értékelésének pontos meghatározása azért is fontos, mivel az „árva gyógyszer” státusz előfeltétele, hogy a gyógyítandó kórkép

életveszélyes vagy maradandó károsodással járjon, azaz definíció szerint csak súlyos betegségek tartozhatnak ide.

Számos tanulmányban önálló szempontként jelent meg az új terápia hatásának jellege, azaz a szerzők szerint többlet értéket hordoz, ha a terápia révén a progresszió visszafordítható, nem pedig csak lassítható vagy adott szinten stabilizálható a betegség (Dear et al., 2006, Hughes-Wilson et al., 2012, Simoens et al., 2012, Tordrup et al., 2014, Vegter et al., 2010, Winquist et al., 2012, Zitter, 2005). Hasonló szempontot jelent, ha az új terápia egyfajta hidat képez a definitív kezelésig (pl. transzplantációig), azaz, ha új gyógyszer által képesek vagyunk „eljuttatni” a beteget egy olyan terápiáig, mellyel a progresszió visszafordítható (Dear et al., 2006, Vegter et al., 2010). Mindkét fenti esetben a betegség prognózisa jelentősen javítható. Noha a beteg állapotának változása nagyvonalakban megítélhető (javul, stabil, romlik), hasonlóan a korábbi szempontokhoz, a tanulmányok nem fejtik ki, hogy mit értünk például a prognózis jelentős javulása alatt.

Szintén gyakori szempontként jelenik meg, hogy létezik-e már alternatív kezelési mód az adott betegségben, azaz értékesebbnek kell lennie azon terápiáknak, ahol a betegek számára az új eljárásen kívül más kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre (Dear et al., 2006, Hughes-Wilson et al., 2012, Iskrov et al., 2013, Picavet et al., 2014b, Simoens, 2011, Sussex et al., 2013, Tordrup et al., 2014, Zitter, 2005). Kiemelendő, hogy az árva státusz megítélésekor szintén vizsgálni kell az elérhető terápiák körét, azaz a ritka betegségek esetén jellemzően nem létezik engedélyezett, célzott módszer a kérdéses betegség kezelésére. Következésképpen, a szempont csak általánosan értékeli felül az árva gyógyszereket, más készítményekhez képes, mélyebb differenciálásra (például két árva gyógyszert összehasonlításra) nem képes.

A fenti szempontok erősen összefüggenek a kielégítetlen egészségügyi szükséglet mértékével, azaz ott, ahol jelenleg rossz a prognózis vagy nincs más elérhető terápia nagyobb szükséglettel szembesülünk (Hughes-Wilson et al., 2012, Picavet et al., 2014b, Sussex et al., 2013, Tordrup et al., 2014). Fontos megemlíteni azonban, hogy a kielégítetlen egészségügyi szükséglet vizsgálata jelenleg is hozzátartozik az egészségügyi technológiaértékelés folyamatához.

Addicionális szempontként jelenik meg több szerzőnél az új termék jellege. Itt alapvetően három tulajdonságot említene meg potenciális értékelő szempontként a szerzők. Az elvégzett tudományos kutatás és fejlesztés mértékét, az ezzel összefüggő innovativitást (Hughes-Wilson et al., 2012, Tordrup et al., 2014) és a gyártási komplexitást (Hughes-Wilson et al., 2012). A szerzők arra vonatkozóan, hogy ezen tulajdonságokat hogyan értékeljük a gyakorlatban nem közöltek ajánlást.

A klasszikus technológiaértékelési összetevőkre vonatkozóan szintén találtunk kiegészítő ajánlásokat árva gyógyszerek nézőpontjából. Legtöbbször a terápia hatásosságának fontossága és az ezt övező bizonytalanság kerül a fókuszba. Számos szerző szerint a bizonytalanság mértékének mélyebb vizsgálatára lenne szükség, amennyiben eltérünk a klasszikusan elfogadott evidencia-szinttől az új készítmény regisztrációs eljárása során (Drummond és Towse, 2014, Hughes-Wilson et al., 2012, Winkvist et al., 2014, Zitter, 2005). A bizonytalanságot fokozhatja a betegség megjelenésének heterogenitása vagy a betegek diagnosztizálásának nehézségei (Winkvist et al., 2014, Zitter, 2005), ellenben csökkentheti a befogadás után a gyártó által vállalt adatgyűjtés (Hughes-Wilson et al., 2012). A költségek viselésének tekintetében Simoens és társai (2011) megemlézték, hogy a figyelembe lehet venni, hogy milyen terhet jelentene a beteg számára, ha neki kellene állni a költségeket, amennyiben a gyógyszer nem finanszírozott (Simoens, 2011).

Az érték meghatározó szempontokra vonatkozóan átfogó gyűjtést végeztek Paulden és társai (2015) egy „scoping review” irodalomkutatás keretében (Paulden et al., 2015). A szerzők a kutatás eredményeként 19, úgynevezett érték-hordozó faktort azonosítottak, melyeket az árva gyógyszerek értékelése során figyelembe lehet/kell venni. A szempontokat a szerzőket követve hat egymást átfedő kategóriába csoportosítva a 22. táblázat összegzi.

22. táblázat A Paulden és társai (2015) által azonosított értékhordozó tényezők.

Betegséggel kapcsolatos tényezők	Kezeléssel összefüggő tényezők	A népességgel kapcsolatos tényezők	Társadalmi-gazdasági tényezők	„Lehetőség költséget” befolyásoló tényezők	Egyéb döntési tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a betegség gyakorisága</li> <li>• a betegség súlyossága</li> <li>• a betegség életveszélyes vagy krónikusan egészségkárosító kezelés nélkül</li> <li>• a kezelésre reagálók azonosíthatósága</li> <li>• a kezelési alternatívák elérhetősége</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés hatásossága és hatékonysága</li> <li>• a kezelés hasznának mértéke</li> <li>• a kezelés biztonságossági profilja</li> <li>• a kezelés innovációs profilja</li> <li>• a kezelés társadalmi hatása</li> <li>• a kezelés hatása az egészség megoszlására a lakosság körében (lehetőség költség)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés társadalmi hatása</li> <li>• a kezelés hatása az egészség megoszlására a lakosság körében (lehetőség költség)</li> <li>• társadalom- és gazdaságpolitikai célkitűzések</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés társadalmi hatása</li> <li>• a kezelés hatása az egészség megoszlására a lakosság körében</li> <li>• társadalom- és gazdaságpolitikai célkitűzések</li> <li>• ipari és kereskedelempolitikai megfontolások</li> <li>• jogi szempontok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés költsége (ára)</li> <li>• a kezelés költségvetési hatása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a betegség diagnosztizálhatósága</li> <li>• a kezelés biztosításának megvalósíthatósága</li> <li>• a kezelés költség-hatékonysága</li> </ul>

A szerzők által bemutatott érték-hordozó faktorok megfelelnek az általunk azonosított tényezőknek vagy azokkal szoros összhangban állnak. Több klasszikus technológiaértékelési tényezőt, mely szerepel a táblázatban, a korábbiakban már mélyebben elemeztem, az addicionális elemek pedig jelen fejezetben fentebb ismertettem. Eddig nem azonosított szempontként jelentek meg az ipari és kereskedelem-politikai megfontolások, illetve bizonyos jogi szempontok. Előbbi esetében a szerzők az alacsony betegszámból fakadó csekély piaci potenciált hangsúlyozták, aminek következtében nem vonzó fejlesztési terület a gyártók számára. Ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy ezt már jelenleg is számos tényező (pl. eljárási díjak elengedése, K + F támogatások, adókedvezmények) kompenzálja. Arról, hogy ez a szempont hogyan jelenik meg érték hordozó tényezőként, nem esik szó. Jogi megfontolások alatt a szerzők a szabadalmi rendszer követelményeivel szembeni megfelelést, illetve „egyéb”, nem részletezett szabályozási nehézségeket említene. A cikk alapján nem állapítható meg, hogy ezek a tényezők hogyan befolyásolhatják az árva gyógyszerek értékét.

Magyarországon a kórházi finanszírozású orvostechikai eszközök értékelését 2010 óta egy többkritériumú döntéshozatali elemző (multi-criteria decision analysis (MCDA)) eszköz keretei között végzik el (Egészségügyi Minisztérium, 2010). Érdekességképpen, több a ritka betegségek területén felmerülő addicionális szempont itt is megjelenik (pl. a kórkép súlyossága, érintett betegpopuláció nagysága, elérhetőség, hozzáférhetőség). Az MCDA eszköz, noha továbbra is életben van, nem terjedt el, így csak nagyon limitált tapasztalatok vannak a használatára vonatkozóan (Endrei et al., 2014).

## 6 Következtetések és ajánlások

### 6.1 Betegséggyakoriság mérése

- Az azonosított tanulmányok által alkalmazott terminológiai és módszertani különbségek limitálják az eredmények interpretálását és összehasonlíthatóságát. Szükséges az azonosított tanulmányok módszertanának részletes és alapos vizsgálata minden ritka betegség esetén.
- A Sanfilippo szindróma epidemiológiájának bemutatására elvégzett szisztematikus irodalmi áttekintés által azonosított vizsgálati elrendezések és hozzájuk kapcsolódó epidemiológiai mutatószámok számítási módszere közül a születéskori élettartam kockázat becslésére használt Dx módszer ajánlható,
- továbbá, amennyiben megfelelően hosszú követési időt tudunk alkalmazni ahhoz, hogy a betegség bizonyosan megjelenhessen minden vizsgálatba bevont személyben, úgy a születési kohorszban mért kumulatív incidencia is megbízható eredményt nyújt. Különösen igaz ez az olyan esetekre, ahol a betegség már a születés után közvetlenül jelentkezik. **Az eredmények alapján az 1/A hipotézisemet, amely szerint „A ritka betegségek gyakoriságának mérésében módszertani nehézségek mutatkoznak, szükséges a használt fogalmak, mérőszámok és vizsgálati elrendezések módszertanának részletes elemzése minden tanulmány esetén.” igazoltnak tekintem.**
- A szisztematikus irodalmi áttekintés által azonosított tanulmányok eredményei szerint születési kohorszanként 100 000 emberből csak pár fog megbetegedni élete során Sanfilippo szindrómában. Amennyiben a betegségben szenvedők várható életkora az átlagos populáció várható életkora alatt van (ami szintén bizonyítást nyert), úgy a betegség mindenkor pont prevalenciája nem haladhatja meg a közölt értékeket. Ennek megfelelően az eredmények kétséget kizáróan bizonyítják, hogy a Sanfilippo szindróma ritka betegség, azaz Európában a minden bizonnyal 10 ezer emberből kevesebb, mint öt személyt érint. Ezen túl, az elemzés a 4 altípus (A-D) gyakoriságára,

megoszlására is információval szolgált, az A és B altípus területtől függően gyakoribb, míg a C és D altípus minden vizsgált régióban rendkívül ritka.

- Megbízható statisztikák, például országos vagy nemzetközi betegregiszterek vagy szűrési adatbázisok hiányában egy ritka betegség gyakoriságának becslésére a szisztematikus irodalmi áttekintés alkalmas eszköz. A tudományos irodalomban felhalmozódott információ szisztematikus gyűjtése és rendszerezése és értékelése információkkal tud szolgálni mind országos, mind nemzetközi összehasonlításban. **Az eredmények alapján az 1/B hipotézist, amely szerint „A szisztematikus irodalmi áttekintés megfelelő eszköz lehet egy betegség gyakoriságának meghatározására.” igazoltnak tekintem.**

## 6.2 Betegségprogresszió mérése

- Sanfilippo szindróma progressziójára vonatkozóan rendkívül kevés adat állt rendelkezésre az irodalomban.
- Az azonosított klinikai paraméterek köztes végpontként nehezen alkalmazhatóak, kapcsolatuk a kemény végpontokkal (pl. túlélés) rosszul becsülhető.
- A betegséglefolyást jellemző kemény mutatószámokra vonatkozó információk hiányosak, korlátozott számú tanulmányban publikáltak erre vonatkozó adatot. Az A és B altípus korai gyermekkorban megjelenik (3-5 éves kor) és a betegeknek igen rosszak életkilátásaik (~15 év). A C és D altípus vélhetően kicsit később (5-10 évesen) jelentkezik és a betegek várható élettartama is valamivel hosszabb. A betegtúlélésre, mint kemény végpontra szintén kevés jó minőségű adat áll rendelkezésre, illetve túl hosszú követési időt kellene választanunk a mérhetővé tételéhez, így klinikai végpontként nem alkalmazható.
- **Az eredmények a második hipotézist, amely szerint „A betegségprogresszió ritka betegségek esetén is mérhető, melyben a „kemény” végpontoknak (mutatószámoknak) elsődleges szerepet kell**

***kapniuk” a Sanfilippo szindróma esetén nem igazolták.*** Az eredmények alapján a kemény végpontok elsődleges szerepe ritkán várható el, helyette a felmerülő súlyos tünetekből álló összetett végpont javasolható, mint a betegség progresszióját leíró klinikai vizsgálati végpont.

### 6.3 Árva gyógyszerek költségvetési hatása

- A nemzetközi irodalom és a hazai adatkérésünk eredményei alapján megállapítható, hogy az országok a gyógyszerkiadásuk jelentős hányadát fordítják az árva gyógyszerek finanszírozására, különösen annak tükrében, hogy a kiadás rendkívül kis betegszámra vonatkozik.
- Az irodalmi adatok alapján a gyógyszercsoport egyre nagyobb terhet jelent a közfinanszírozók számára.
- Az összesített kasszahatás jelentős részét csak pár készítmény adja, melyeknél a költségvetési hatás elemzésnek kiemelt szerepet kell kapnia.
- Mélyreható kasszahatás elemzés minden árva gyógyszer esetén szükséges, de különösen igaz ez többes indikációk, vagy potenciális off-label használat esetén.
- Új indikációk befogadásakor új költségvetési hatás elemzésre van szükség.
- A közép-kelet-európai országoknak jelentős és egyre növekvő terhet jelent az árva készítmények finanszírozása. A szerzők hozzáférési korlátokról számoltak be.
- A magyar adatok az irodalmi adatokhoz hasonlóak, azokkal mind mértékükben, mind növekvő tendenciájukban összevethetőek. A finanszírozott gyógyszerek számában és arányában némi elmaradás észlelhető a nyugati országokhoz képest.
- ***Az eredmények alapján a harmadik hipotézisemet, amely szerint „Az árva gyógyszerek finanszírozása napjainkban már jelentős terhet ró a közfinanszírozókra és így az egyes készítmények csekély kasszahatás alapján történő befogadása a továbbiakban nem tartható fenn.” igazoltnak tekintem.***



#### 6.4 Árva gyógyszerek költséghatékonysága

- A szisztematikus irodalomkutatás és az Egyesült Királyságban végzett adatgyűjtés eredményei megmutatták, hogy bizonyos árva gyógyszerek képesek megfelelni a standard költséghatékonysági kritériumoknak. A küszöbérték egységes emelése nem tűnik indokoltnak.
- A társadalmi preferenciákat (fizetési hajlandóságot) be kell áraznunk ritka betegségek esetén is, mert számos esetben a hagyományosan elfogadottnál jelentősen magasabb ICER érték mellett is megtörténik a befogadás.
- Megfontolandó lehet egy betegséggyakorisággal összefüggő emelt küszöb megállapítása, mivel a magas ICER-rel rendelkező készítmények jellemzően igen ritka kórképekhez tartoztak.
- További kutatások feladata meghatározni, hogy a társadalom mekkora árprémiumot hajlandó fizetni a ritka betegségek esetén. Hangsúlyozandó, hogy ennek a prémiumnak a számítása fontos, egyrészt mivel ez alapján lehetünk képesek korrekt befogadási döntéseket hozni, másrészt ez egyre hatékonyabb „árva” készítmények fejlesztésére sarkallja a gyártókat, továbbá átlátható és kiszámítható szabályozási környezetet teremt.
- **A 4. hipotézisemet, amely szerint „Az árva gyógyszerek nem költséghatékonyak hagyományos küszöbértékek használata mellett.” részben tekintem igazoltnak,** mivel bizonyos árva gyógyszerek képesek megfelelni a standard költséghatékonysági kritériumoknak, de ez nem elvárható a teljes csoporttól, az eredmények alapján a költséghatékonyság értékelésének újragondolására van szükség a ritka betegségek esetén.

#### 6.5 A betegséggyakoriság és a hozzáadott egészségnyereség összefüggése a költséghatékonysági rátával

- A kiinduló feltételezés, miszerint a célbetegség gyakorisága és az új gyógyszer által nyújtott inkrementális egészségnyereség az árva gyógyszerek árképzésében szerepet játszott nem igazolható. A vizsgált

gyógyszercsoportban az ICER értékeket (múltbeli árképzési döntéseket) alapvetően más tényezők befolyásolták.

- Kutatásunk eredményei megmutatták, hogy az árva gyógyszerek ICER értékei a két vizsgált paraméter vonatkozásában egyszerű módszertannal összehasonlíthatóak, értékelhetőek. Mivel a korábbi kutatások nem vizsgálták ennek a két paramétereknek a kapcsolatát, ezért nem áll rendelkezésre referenciapont, a készítményeket csak egymáshoz képest lehetett elhelyezni. Bár a kapcsolatot nem lehetett felállítani, ez a két paraméter a jövőben fontos szerepet játszhat az árva gyógyszerek értékelésekor.
- **Az eredmények alapján az 5. hipotézisemet, amely szerint „Az árva gyógyszerek esetében az alacsonyabb betegség prevalencia és/vagy a gyógyszer által generált jelentős egészségnyereség többlet indokolja a magasabb, küszöbérték feletti árazást.” nem tekintem igazoltnak.**

## 6.6 Méltányossági szempontok

- A kutatásunk megerősítette, hogy a méltányossági érvek rendkívül fontos szerepet játszanak az árva gyógyszerek értékének meghatározásában.
- A szisztematikus irodalomkutatás alapján kijelenthető, hogy nincs egységes méltányossági koncepció, több elmélet is szerepet kap a méltányossági érvek alátámasztásában. Az elemzés lehetőséget nyújtott a méltányossági elméletek rendszerezésére és értelmezésére.
- Azonban az elméletek mélyebb elemzése és empirikus evidenciákkal való bizonyítása eddig nem történt meg.
- Az irodalomban nem található kidolgozott ajánlás a méltányossági szempont mérhetőségének megteremtésére és az egészségügyi technológiaértékelés keretei között való gyakorlati alkalmazására.
- Elméleti alapokon a betegséggyakoriság erősen összefügg a méltányossági érvekkel, így egy lehetséges mérőszámnak mutatkozik a szempont értékelésére.

- Méltányossági alapon a betegség súlyossága/életet veszélyeztető tulajdonsága vagy a kezelési alternatívák rendelkezésre állása szintén értékelhető.
- **Az eredmények alapján a 6. hipotézisemet, amely szerint „A méltányossági aspektusok kiemelt szerepet kapnak az árva gyógyszerek közfinanszírozási döntéseiben, ugyanakkor, ezt a szempontot legtöbb esetben általános érvként használják, ami csökkenti a transzparenciát.” igazoltnak tekintem.** A hipotézis második állítása, amely szerint „A méltányosság kritérium jelentése nincs megfelelően értelmezve és nincs megteremtve a „mérhetősége”.” igazoltnak tekintem és ajánlást teszek a betegséggyakoriság figyelembe vételére a méltányossági szempont értékelésekor.

## 6.7 Adicionális értékelési szempontok

- A kutatás eredményei rávilágítottak, hogy több eddig nem vagy nem megfelelő súllyal vizsgált szempontot önállóan lenne szükséges beilleszteni az értékelési folyamatba.
- A betegséghez kapcsolódóan figyelembe kellene venni annak súlyosságát/életet veszélyeztető tulajdonságát, illetve azt, hogy létezik-e kezelés az adott területen. Az új terápiához kapcsolódóan értékelni kellene a terápiás hatás jellegét (progressziót visszafordító, vagy csak lassító), illetve az új termékhez kapcsolódóan a tudományos kutatás és fejlesztés mértékét, az innovativitást és a gyártási komplexitást.
- Számos ajánlás azonosítható a meglévő értékelési kritériumok fejlesztésére, kiegészítésére vonatkozóan.
- Az adicionális szempontok mögött azonban legtöbb esetben nincsenek megfelelően erős evidenciákkal alátámasztott érvek. Ebből kifolyólag a szempontok értékelés során történő gyakorlati alkalmazása is korlátokba ütközik.
- Ezen túl nincs megfelelően vizsgálva az adicionális szempontok relációja a meglévő technológiaértékelési elemekkel, azaz, hogy felmerül-e hogy

valamilyen értékhordozó tényezőt kétszeresen veszünk számításba (pl. költséghatékonysági számításoknál figyelembe vett életminőség és a betegség súlyossága, mint addicionális szempont).

- **Az eredmények alapján a 7. hipotézisemet, amely szerint „A jelenlegi technológiaértékelési keretrendszer nem teszi lehetővé az árva gyógyszerek értékének minden aspektusból történő vizsgálatát, ezért a készítmények valós társadalmi hasznát klasszikus küszöbértékek használata mellett alulbecsüljük. Az értékelés során új addicionális szempontok figyelembevételére van szükség, hogy ezeket a hiányosságokat kiküszöböljük” részben tekintem igazoltnak.** Kijelenthető, hogy a jelenlegi technológiaértékelési keretrendszer nem teszi lehetővé az árva gyógyszerek valós társadalmi értékének vizsgálatát, ugyanakkor, az addicionális elemek értékelési módszertana még nem kellően kidolgozott és megalapozott, így ezek alkalmazása korlátokba ütközik.

## 6.8 Javaslat a technológiaértékelési szempontrendszer fejlesztésére

A technológiaértékelés klasszikus eszköztára a ritka betegségek terápiái esetén korlátokba ütközik, így a korábban felállított keretrendszerek átdolgozása vált szükségessé. Eredményeimmel a klasszikus szempontok mélyebb megértésére és elemzésére törekedtem, illetve ajánlást kívántam tenni addicionális kritériumok értékelési folyamatba történő bevonására.

A célbetegség gyakoriságát a klasszikus technológiaértékelési szempontrendszer nem vizsgálja, ugyanis hagyományos kórképek esetén erre a kritériumra nem tekintünk értékmeghatározó tényezőként. Jelenleg a ritka betegségek területén a betegséggyakoriság vizsgálata elsődlegesen az „árva” státusz megszerzéséhez szükséges. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a betegség gyakorisága a betegségteher és költségvetési hatás mellett a méltányossági szempontokkal is összefüggésben áll. Javaslom ezért, hogy a ritka betegségek terápiáinak értékelése során vegyük figyelembe a célbetegség gyakoriságát, azaz minél ritkább kórképről van szó, annál nagyobb prémiumot fizessünk az adott betegség kezeléséért. Amennyiben ezt elfogadjuk és a készítmények értékelésekor a méltányossági érvek továbbra

is komoly súlyt kapnak, akkor az ezzel potenciálisan összefüggő betegséggyakorisági adatok megbízhatósága előtérbe kerül, és a meghatározásukkal kapcsolatos módszertani ajánlások felértékelődnek.

Méltányossági szempontból azonban további tényezők is felmerülnek. Amennyiben a célbetegség súlyos vagy életet veszélyeztető, úgy ezt figyelembe kell vennünk az értékelés során, mivel nem hagyhatjuk magukra a legnagyobb szükségben lévőket. A betegségprogresszió ismerete kiemelten fontos a betegség súlyossága vagy életet veszélyeztető tulajdonságának megítélése szempontjából. Ezen túl, ha az adott területen nem áll rendelkezésre más kezelési alternatíva, akkor szintén morális érvek alapján, többet kell tennünk a „magukra hagyott” embertársainkért, azaz magasabbra kell értékelnünk a kezelésükre irányuló eljárásokat.

A betegségprogresszió ismerete szintén fontos, ha meg kívánjuk ítélni az új terápia hatásának jellegét. Fontos, hogy mit értünk a progressziót lassító, stabilizáló esetleg visszafordító kezelések alatt, illetve, hogy esetlegesen a kezelés hidat képezhet-e a definitív terápiáig. Ezen túl a technológiaértékelés során figyelembe veendő szempontok közé javaslok beemlíteni annak vizsgálatát, hogy mennyire heterogén a betegség lefolyása, mennyiben azonosíthatóak a súlyosabb esetek.

Az új kezelés innovációs profilja és a gyógyszer gyártási komplexitása szintén beemelő addicionális értékordozó tényező lehet.

Gazdasági szempontok között javaslok a költséghatékonyság vizsgálatát, azonban a hagyományosan alkalmazott „kemény” küszöbértéktől el kell tekintenünk. A részletes költségvetési hatáselemzés során vizsgálni kell a termék indikációnak számát, illetve a potenciális „off-label” használatot. Az elemzések során javaslok a harmadik és negyedik hipotézisemhez tartozó következtetések figyelembevételét.

Társadalmi-gazdasági szempontból a ritka betegek jelentette jelentős terhek miatt javaslok a kezelés szélesebb társadalmi hatásának, a családoknál és gondozóknál jelentkező indirekt költségeknek a figyelembevételét. Hasonlóan, a kezelés finanszírozásának „lehetőség költségének”, illetve a társadalomban az egészség megosztásra gyakorolt hatásának vizsgálata részét kell, hogy képezze az értékelésnek.

A Paulden és társai (2015) által alkalmazott logikát (22. táblázat) kiindulópontként használva, az eredményeim alapján a ritka betegségek kezelésében használt egészségügyi technológiák értékelése során a 23. táblázatban felsorolt tényezőket lehet figyelembe venni.

23. táblázat A ritka betegségek terápiáinak technológiaértékelése során figyelembe veendő tényezők

<b>Betegséggel kapcsolatos tényezők</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a betegség gyakorisága</li> <li>• a betegség súlyossága/életet veszélyeztető tulajdonsága</li> <li>• a kezelési alternatívák rendelkezésre állása</li> <li>• a kezelésre reagálók azonosíthatósága/a betegség heterogenitása (potenciális alcsoportok létezése)</li> </ul>
<b>Az új kezeléssel kapcsolatos tényezők</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés hatásossága és hatékonysága</li> <li>• a kezelés biztonságossága</li> <li>• a kezelés hatásának a jellege (progressziót visszafordító, stabilizáló, lassító)/ kezelésből származó egészségnyereség nagysága</li> <li>• „híd” terápia: az eljárás révén a betegek eljutnak a definitív kezelésig (transzplantáció)</li> <li>• a kezelés innovációs profilja</li> <li>• gyártási komplexitás</li> </ul>
<b>Gazdasági tényezők</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés költséghatékonysága (szigorú küszöbérték használata nélkül)</li> <li>• a kezelés költségvetési hatása</li> <li>• a termék indikációnak száma</li> <li>• potenciális „off-label” használat</li> </ul>
<b>Társadalmi tényezők</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a kezelés szélesebb társadalmi hatása/ a családoknál és gondozóknál jelentkező indirekt költségek</li> <li>• a kezeléshez való egyenlő hozzáférés</li> <li>• a kezelés „lehetőség költsége”/hatás az egészség megoszlásra a társadalomban</li> </ul>

A felsorolt szempontok alkalmazására két lehetőség mutatkozik. Az első, hogy többkritériumú döntéshozatali módszertant (multicriteria decision analysis - MCDA) alakítunk ki, mely során egy terápiát több explicit szempont alapján értékelünk (azaz pontozunk), majd a szempontok pontszámait előre meghatározott algoritmus szerint súlyozzuk. A kapott aggregált pontszám alapján eldönthető, hogy egy terápia preferáltabb-e más terápiákhoz vagy az előre meghatározott küszöbértékhez képest (Friedmann et al., 2018, Kolasa et al., 2018, Schey et al., 2017). A másik lehetséges mód, hogy minden egyes kritérium esetén meg kell határozni azt, hogy milyen pénzbeli prémiumot tartunk reálisnak a kritériumok növekvő értékeinél (Hall és Sireau, 2013). Példaképpen, a betegséggyakoriság esetén meghatározható egy sávosan vagy folytonosan növekvő „prémium összeg”, mely az általunk elfogadható gyógyszerárat növeli a klasszikus küszöbérték mellett meghatározott árhoz képest, azaz minél ritkább a célbetegség az árprémium annál nagyobb lesz. Ilyen pénzbeli értéket jelenleg csak a hozzáadott egészségnyereségre vonatkozóan alkalmazunk. Eltérő logikával, de mindkét eljárás alkalmas az addicionális szempontok figyelembevételére. Az MCDA eszközre vonatkozóan szélesebb körben állnak rendelkezésre tapasztalatok, így ez a keretrendszer a fenti kritériumok használatával javasolható módszer a ritka betegségek terápiás eljárásainak értékelésére is. A dolgozatban bemutatott kutatási eredmények segítséget nyújtanak a döntéshozók számára az értékelési keretrendszer átdolgozására.

## 7 Referenciák

- Al-Jasmi, F. A., Tawfig, N., Berniah, A., Ali, B. R., Taleb, M., Hertecant, J. L., Bastaki, F. & Souid, A. K. 2013. Prevalence and Novel Mutations of Lysosomal Storage Disorders in United Arab Emirates : LSD in UAE. *JIMD Rep*, 10, 1-9.
- Al-Maawali, A. A., Joshi, S. N., Koul, R. L., Al-Maawali, A. A., Al-Sedari, H. S., Al-Amri, B. M. & Al-Futaisi, A. M. 2012. Spectrum of paediatric lysosomal storage disorders in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12, 295-299.
- Angelis, Aris, Tordrup, David & Kanavos, Panos 2015. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, 119, 964-979 16p.
- Applegarth, D. A., Toone, J. R. & Lowry, R. B. 2000. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 105, e10.
- Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M., Whybra, C., Kohlschütter, A., Kampmann, C. & Beck, M. 2005. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28, 1011-1017.
- Bánházi, J , Kozma, P, Nádudvari, N, Péter, T & Vincziczki, Á 2008. Ritka betegségek gyógyszereinek egészség-gazdaságtani vonatkozásai. Budapest: ESKI Technológia-értékelő Iroda.
- Baynam, G., Bowman, F., Lister, K., Walker, C. E., Pachter, N., Goldblatt, J., Boycott, K. M., Gahl, W. A., Kosaki, K., Adachi, T., Ishii, K., Mahede, T., McKenzie, F., Townshend, S., Slee, J., Kiraly-Borri, C., Vasudevan, A., Hawkins, A., Broley, S., Schofield, L., Verhoef, H., Groza, T., Zankl, A., Robinson, P. N., Haendel, M., Brudno, M., Mattick, J. S., Dinger, M. E., Roscioli, T., Cowley, M. J., Olry, A., Hanauer, M., Alkuraya, F. S., Taruscio, D., Posada de la Paz, M., Lochmuller, H., Bushby, K., Thompson, R., Hedley, V., Lasko, P., Mina, K., Beilby, J., Tifft, C., Davis, M., Laing, N. G., Julkowska, D., Le Cam, Y., Terry, S. F., Kaufmann, P.,



- Eerola, I., Norstedt, I., Rath, A., Suematsu, M., Groft, S. C., Austin, C. P., Draghia-Akli, R., Weeramanthri, T. S., Molster, C. & Dawkins, H. J. S. 2017. Improved Diagnosis and Care for Rare Diseases through Implementation of Precision Public Health Framework. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1031, 55-94.
- Ben Turkia, H., Tebib, N., Azzouz, H., Abdelmoula, M. S., Ben Chehida, A., Chemli, J., Monastiri, K., Chaabouni, M., Sanhagi, H., Zouari, B., Kaabachi, N. & Ben Dridi, M. F. 2009. Incidence of mucopolysaccharidoses in Tunisia. *La Tunisie médicale*, 87, 782-785.
- Benoff, M., Berg, K. & Chow, I. 2012. *Launching innovations in Europe – investing in evidence, or not?* [Online]. IMS Consulting Group. Elérhető: <http://www.imsconsultinggroup.com/deployedfiles/consulting/Global/Content/Our%20Latest%20Thinking/Static%20Files/IMS%20Outlook%2020-09-2012.pdf> [Letöltve 2013.10.03].
- BERIS. 2015. *About the Human Genome Project* [Online]. Biological and Environmental Research Information System. Elérhető: [https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/project/index.shtml](https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/index.shtml) [Letöltve 2018.06.30.].
- Bertram, M. Y., Lauer, J. A., De Joncheere, K., Edejer, T., Hutubessy, R., Kieny, M. P. & Hill, S. R. 2016. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, 94, 925-930.
- Bodamer, O. A., Giugliani, R. & Wood, T. 2014. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113, 34-41.
- Burls, A., Austin, D. & Moore, D. 2005. Commissioning for rare diseases: View from the frontline. *British Medical Journal*, 331, 1019-1021.

- Cheng, M. M., Ramsey, S. D., Devine, E. B., Garrison, L. P., Bresnahan, B. W. & Veenstra, D. L. 2012. Systematic review of comparative effectiveness data for oncology orphan drugs. *American Journal of Managed Care*, 18, 47-62.
- Clarke, J. T. 2006. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 174, 189-90.
- Coyle, D. A., Cheung, M. C. & Evans, G. A. 2015. The need for transparency and efficiency in reimbursement decisions relating to drugs for rare diseases. *Medical Decision Making*, 35, 145-7.
- Coyle, D., Cheung, M. C. & Evans, G. A. 2014. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Medical Decision Making*.
- Dear, J. W., Lilitkarntakul, P. & Webb, D. J. 2006. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62, 264-71.
- Delgadillo, Verónica, O'Callaghan, Maria del, Gort, Laura, Coll, Maria Josep & Pineda, Mercedes 2013. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 1-23.
- Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I., Hulstaert, F. & Simoens, S. 2011. Critical assessment of Belgian reimbursement dossiers of orphan drugs. *Pharmacoeconomics*, 29, 883-893.
- Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I. & Simoens, S. 2010a. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *Journal of Medical Economics*, 13, 295-301.
- Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I. & Simoens, S. 2010b. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*, 97, 173-179.

- Denis, A., Mergaert, L., Fostier, C., Cleemput, I. & Simoens, S. 2010c. Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. *Applied Health Economics and Health Policy*, 8, 343-350.
- Desser, A. S. 2013. Prioritizing treatment of rare diseases: A survey of preferences of Norwegian doctors. *Social Science and Medicine*, 94, 56-62.
- Desser, A. S., Gyrd-Hansen, D., Olsen, J. A., Grepperud, S. & Kristiansen, I. S. 2010. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ*, 341, c4715.
- Desser, A. S., Olsen, J. A. & Grepperud, S. 2013. Eliciting preferences for prioritizing treatment of rare diseases: The role of opportunity costs and framing effects. *Pharmacoeconomics*, 31, 1051-1061.
- DiMasi, Joseph A. & Grabowski, Henry G. 2007. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics*, 28, 469-479.
- Dionisi-Vici, C., Rizzo, C., Burlina, A. B., Caruso, U., Sabetta, G., Uziel, G. & Abeni, D. 2002. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *Journal of Pediatrics*, 140, 321-7.
- Dragojlovic, N., Rizzardo, S., Bansback, N., Mitton, C., Marra, C. A. & Lynd, L. D. 2015. Challenges in measuring the societal value of orphan drugs: insights from a canadian stated preference survey. *Patient*, 8, 93-101.
- Drummond, M., Evans, B., LeLorier, J., Karakiewicz, P., Martin, D., Tugwell, P. & MacLeod, S. 2009. Evidence and values: Requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases - A case study in oncology. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 16, e273-e281.
- Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P. A. & Rovira, J. 2007a. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: A response to McCabe et al. [2]. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 401-404.

- Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P. & Rovira, J. 2007b. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 36-42.
- Drummond, M. & Towse, A. 2014. Orphan drugs policies: A suitable case for treatment. *European Journal of Health Economics*, 15, 335-340.
- Drummond, Michael F, Sculpher, Mark J, Claxton, Karl, Stoddart, Greg L & Torrance, George W 2015. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press.
- Dupont, A. G. & Van Wilder, P. B. 2011. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71, 488-496.
- EFPIA. 2018a. *Development of medicines - Explore the process of medicine development* [Online]. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations  
Elérhető: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/>  
[Letöltve 2018.11.24].
- EFPIA. 2018b. *The Pharmaceutical Industry in Figures* [Online]. Elérhető: [https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018\\_v07-hq.pdf](https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf) [Letöltve 2018.06.30].
- Egészségügyi Minisztérium. 2010. 28/2010. (V. 12.) EüM rendelet a gyógyító-megelőző eljárások során alkalmazott egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba történő befogadásához kapcsolódó eljárás során alkalmazandó szakmai szempontrendszeréről és szakmapolitikai prioritásokról, valamint a befogadásához kapcsolódó egyes eljárásokért fizetendő igazgatási szolgáltatási díjakról [Online]. Magyar Közlöny, 75:16269-71. Elérhető: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1000028.eum> [Letöltve 2018.07.06].
- EMA-EUnetHTA. 2017. *EMA-EUnetHTA three-year work plan 2017–2020* [Online]. European Medicines Agency, Human Medicines Research and Development Support

- Division. Elérhető: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/ema-eunetha-three-year-work-plan-2017-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/ema-eunetha-three-year-work-plan-2017-2020_en.pdf) [Letöltve 2018.12.10].
- EMA-EUnetHTA. 2018. *Final - Minutes of EMA/EUnetHTA meeting, 15 December 2017* [Online]. European Medicines Agency,. Elérhető: [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-14th-joint-european-medicines-agency/european-network-health-technology-assessment-dialogue-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-14th-joint-european-medicines-agency/european-network-health-technology-assessment-dialogue-meeting_en.pdf) [Letöltve 2018.12.10].
- EMA. 2007. *Guideline on Clinical Trials in Small Populations* [Online]. European Medicines Agency Elérhető: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf) [Letöltve 2018.07.06].
- EMA. 2018. *Scientific advice and protocol assistance* [Online]. European Medicines Agency Elérhető: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9) [Letöltve 2018.06.30].
- Emberi Erőforrások Minisztériuma. 2017. *Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről* [Online]. Elérhető: [http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2481/fajlok/egeszsegugyi\\_technologia\\_ertekeles.pdf](http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2481/fajlok/egeszsegugyi_technologia_ertekeles.pdf) [Letöltve 2018.06.30.].
- Emberi Erőforrások Minisztériuma és Egészségügyi Szakmai Kollégium. 2017. *Egészségügyi szakmai irányelv az egészségügyi technológiaértékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékonysági elemzések készítéséről* [Online]. Elérhető: [http://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszereink\\_2017\\_1\\_magy.pdf](http://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszereink_2017_1_magy.pdf) [Letöltve 2018.06.05.].
- Endrei, D., Molics, B. & Agoston, I. 2014. Multicriteria decision analysis in the reimbursement of new medical technologies: real-world experiences from Hungary. *Value in Health*, 17, 487-9.

- Európai Bizottság. 2018a. *European Reference Networks - Áttekintés* [Online]. Elérhető: [https://ec.europa.eu/health/ern\\_hu](https://ec.europa.eu/health/ern_hu) [Letöltve 2018.12.10].
- Európai Bizottság. 2018b. *Ritka betegségek* [Online]. Elérhető: [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/rare\\_diseases\\_hu](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_hu) [Letöltve 2018.06.27].
- Európai Unió Tanácsa 2009. A Tanács ajánlása a ritka betegségek területén megvalósítandó fellépésről. *Az Európai Unió Hivatalos Lapja*, 151.
- European Commission 2008. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Disease: Europe's Challenges Brussels: European Commission.
- European Commission. 2016. *The 2016 EU Industrial R&D Investment Scoreboard* [Online]. European Commission - Joint Research Centre. Elérhető: <http://iri.jrc.ec.europa.eu/documents/10180/1030082/The%202016%20EU%20Industrial%20R%26D%20Investment%20Scoreboard> [Letöltve 2018.11.24].
- European Commission. 2018a. *Community Register of orphan medicinal products for human use* [Online]. European Commission. Elérhető: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [Letöltve 2018.06.30].
- European Commission. 2018b. *Orphan medicinal products* [Online]. Elérhető: [https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en) [Letöltve 2018.06.30].
- EURORDIS. 2007. *What is a rare disease?* [Online]. Elérhető: [http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf) [Letöltve 2018.01.13].
- Evaluate Pharma. 2018. *Orphan Drug Report 2018* [Online]. Elérhető: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/OD18.pdf> [Letöltve 2018.06.30.].

- FDA. 2015. *Rare Diseases: Common Issues in Drug Development, Guidance for Industry* [Online]. Center for Drug Evaluation and Research. Elérhető: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm458485.pdf> [Letöltve 2018.07.06].
- Fedele, A. O. 2015. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*, 8, 269-81.
- Fishman, J. C. & Skrepnek, G. H. 2012. Pharmacoeconomic analyses of treatments for rare disease. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 14, 51-67.
- Foltánová, T. & Mazág, M. 2013. Orphan drugs in EU. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 60, 26-31.
- Foss, A. H., Duffner, P. K. & Carter, R. L. 2013. Lifetime risk estimators in epidemiological studies of Krabbe Disease: Review and Monte Carlo comparison. *Rare Dis*, 1, e25212.
- Friedmann, C., Levy, P., Hensel, P. & Hiligsmann, M. 2018. Using multi-criteria decision analysis to appraise orphan drugs: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18, 135-146.
- Gobburu, J. & Pastoor, D. 2016. Drugs Against Rare Diseases: Are The Regulatory Standards Higher? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 100, 322-323.
- Gómez, A. M., García-Robles, R. & Suárez-Obando, F. 2012. Estimation of the mucopolysaccharidoses frequencies and cluster analysis in the colombian provinces of cundinamarca and boyacá. *Biomedica*, 32, 602-609.
- Graham, J. M., Jr. & Shaw, G. M. 2005. Gene-environment interactions in rare diseases that include common birth defects. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 73, 865-7.
- Groft, Stephen C. 2013. Rare Diseases Research: Expanding Collaborative Translational Research Opportunities. *Chest*, 144, 16-23.

- Gulácsi, László 2012. Az egészségügyi ellátások piaca. In: GULÁCSI, L. (szerk.) *Egészség-gazdaságtan és technológia-elemzés. 2. fejezet*. Budapest, Medicina Könyvkiadó.
- Hall, Anthony K. & Sireau, Nicolas 2013. Alternative strategies in orphan drug development. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1, 511-514.
- Hamburg, M. A. & Collins, F. S. 2010. The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363, 301-4.
- Heemstra, H. E. 2010. Variations in access and use of orphan drugs among EU member states. *EJHP Practice*, 16, 25-27.
- Héron, B., Mikaeloff, Y., Froissart, R., Caridade, G., Maire, I., Caillaud, C., Levade, T., Chabrol, B., Feillet, F., Ogier, H., Valayannopoulos, V., Michelakakis, H., Zafeiriou, D., Lavery, L., Wraith, E., Danos, O., Heard, J. M. & Tardieu, M. 2011. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155, 58-68.
- Hogerzeil, H. V. 2005. Rare diseases and essential medicines: Global perspective. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 19, 285-288.
- Hughes-Wilson, W., Palma, A., Schuurman, A. & Simoens, S. 2012. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 74.
- Hughes, D. 2006. Rationing of drugs for rare diseases. *Pharmacoeconomics*, 24, 315-316.
- Hughes, D. A., Tunnage, B. & Yeo, S. T. 2005. Drugs for exceptionally rare diseases: Do they deserve special status for funding? *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 98, 829-836.
- Hult, Malin, Darin, Niklas, Döbeln, Ulrika & Månsson, Jan-Eric 2014. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatrica*, 103, 1258-1263.



- Hutchesson, A. C. J., Bunday, S., Preece, M. A., Hall, S. K. & Green, A. 1998. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *Journal of Medical Genetics*, 35, 366-370.
- Hutchings, A., Schey, C., Dutton, R., Achana, F. & Antonov, K. 2014. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 22.
- Hyde, R. & Dobrovolny, D. 2010. Orphan drug pricing and payer management in the United States: Are we approaching the tipping point? *American Health and Drug Benefits*, 3, 15-22.
- Hyry, H. I., Stern, A. D., Cox, T. M. & Roos, J. C. 2014. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *QJM*, 107, 241-5.
- ICER. 2017. *Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases* [Online]. Institute for Clinical and Economic Review. Elérhető: <https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER-Adaptations-of-Value-Framework-for-Rare-Diseases.pdf> [Letöltve 2018.12.10].
- Iskrov, G. G., Raycheva, R. D. & Stefanov, R. S. 2013. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia medica*, 55, 80-86.
- Iskrov, G., Miteva-Katrandzhieva, T. & Stefanov, R. 2012. Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: The case of Bulgaria. *Health Policy*, 108, 10-18.
- Joppi, R., Bertele, V. & Garattini, S. 2013. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 1009-24.
- Joshi, S. N., Hashim, J. & Venugopalan, P. 2002. Pattern of inborn errors of metabolism in an Omani population of the Arabian Peninsula. *Annals of Tropical Paediatrics*, 22, 93-96.

- Jurecka, A., Ługowska, A., Golda, A., Czartoryska, B. & Tylki-Szymańska, A. 2015. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *Journal of Applied Genetics*, 56, 205-210.
- Kakkis, Emil D, O'Donovan, Mary, Cox, Gerald, Hayes, Mark, Goodsaid, Federico, Tandon, PK, Furlong, Pat, Boynton, Susan, Bozic, Mladen & Orfali, May 2015. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 16.
- Kaló, Z. 2011. Innovatív egészségügyi technológiák fejlesztési és befogadáspolitikai kérdései (Habilitációs dolgozat).
- Kaló, Z., Gheorghe, A., Huic, M., Csanadi, M. & Kristensen, F. B. 2016. HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. *Health Economics*, 25 Suppl 1, 179-92.
- Kaló, Z., Inotai, A. & Lukovics, M. 2010. *Egészség-gazdaságtani fogalomtár II.*, Budapest, Professional Publishing Hungary Kft. Medical Tribune Divízió.
- Kaló, Zoltán 2010. Innovatív egészségügyi technológiák fejlesztési és befogadáspolitikai kérdései. In: BODROGI, J. (szerk.) *A magyar egészségügy, Társadalmi-gazdasági megfontolások és ágazati véleményterkép. 9. fejezet.* Budapest, Semmelweis Kiadó.
- Kaló, Zoltán, Boncz, Imre, Dank, Magdolna, Kóczyán, Kristóf, Molnár, Mária Judit, Nagy, Balázs, Németh, György, Pitter, János & Zelei, Tamás 2014. A személyre szabott orvoslás egészség-gazdaságtani vonatkozásai, azaz csökkentik-e a személyre szabott technológiák az egészségügyi kiadásokat? *IME*, 13. , 41-45.
- Kaló, Zoltán, Inotai, András & Nagyjánosi, László 2009. *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I.*, Budapest, Professional Publishing Hungary Kft. Medical Tribune Divízió.
- Kanters, T. A., de Sonnevile-Koedoot, C., Redekop, W. K. & Hakkaart, L. 2013. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 124.

- Kanters, Tim A., Steenhoek, Adri & Hakkaart, Leona 2014. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 154.
- Kinney, J. 2014. Health disparities: Exploring the ethics of orphan drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71, 692-693.
- Koçkaya, G., Wertheimer, A. I., Kilic, P., Tanyeri, P., Mert Vural, I., Akbulat, A., Artiran, G. & Kerman, S. 2014. An Overview of the Orphan Medicines Market in Turkey. *Value in Health Regional Issues*, 4, 47-52.
- Kolasa, Katarzyna, Zwolinski, Krzysztof Miroslaw, Zah, Vladimir, Kaló, Zoltán & Lewandowski, Tadeusz 2018. Revealed preferences towards the appraisal of orphan drugs in Poland - multi criteria decision analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 67.
- Krabbi, K., Joost, K., Zordania, R., Talvik, I., Rein, R., Huijmans, J. G. M., Verheijen, F. V. & Õunap, K. 2012. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16, 846-849.
- Lacaze, P., Millis, N., Fookes, M., Zuryski, Y., Jaffe, A., Bellgard, M., Winship, I., McNeil, J. & Bittles, A. H. 2017. Rare disease registries: a call to action. *Internal Medicine Journal*, 47, 1075-1079.
- Laupacis, A 2009. Commentary on Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases - A case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol.*, 16, e282–e94.
- LeBowitz, Jonathan H., Clark, Wyatt T., Karen Yu, G. & Aoyagi-Scharber, Mika 2016. Utilizing activity assays and population-wide allele frequencies to assess the contribution of novel mutations in NAGLU to MPS IIIB incidence. *Molecular Genetics and Metabolism*, 117, S72-S72.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. & Moher, D. 2009. The PRISMA statement for

- reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700.
- Lin, H. Y., Lin, S. P., Chuang, C. K., Niu, D. M., Chen, M. R., Tsai, F. J., Chao, M. C., Chiu, P. C., Lin, S. J., Tsai, L. P., Hwu, W. L. & Lin, J. L. 2009. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 149, 960-964.
- Logviss, K., Krievins, D. & Purvina, S. 2014. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 147.
- London, A. J. 2012. How should we model rare disease allocation decisions? *The Hastings Center report*, 42, 3.
- Lowry, R. B., Applegarth, D. A., Toone, J. R., MacDonald, E. & Thunem, N. Y. 1990. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Human Genetics*, 85, 389-390.
- Malm, G., Lund, A. M., Månsson, J. E. & Heiberg, A. 2008. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: Incidence and prevalence. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 97, 1577-1581.
- McCabe, C. 2010. Balancing economic, ethical and equity concerns in orphan drugs and rare diseases. *EJHP Practice*, 16, 22-25.
- McCabe, C., Claxton, K. & Tsuchiya, A. 2005. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *British Medical Journal*, 331, 1016-1019.
- McCabe, C., Edlin, R. & Round, J. 2010a. Economic considerations in the provision of treatments for rare diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 686, 211-22.
- McCabe, C., Stafinski, T. & Menon, D. 2010b. Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ (Online)*, 341, 614.

- McCabe, C., Tsuchiya, A., Claxton, K. & Raftery, J. 2006. Orphan drugs revisited. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 99, 341-345.
- McCabe, C., Tsuchiya, A., Claxton, K. & Raftery, J. 2007a. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: a comment on Drummond et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 397-401; author reply 401-4.
- McCabe, C., Tsuchiya, A., Claxton, K. & Raftery, J. 2007b. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: A comment on Drummond et al. [1]. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 397-401.
- Meekings, K. N., Williams, C. S. & Arrowsmith, J. E. 2012. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today*, 17, 660-4.
- Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E. & Carey, W. F. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Journal of the American Medical Association*, 281, 249-254.
- Menendez-Sainz, C., Gonzalez-Garcia, S., Pena-Sanchez, M., Zaldivar-Munoz, C. & Gonzalez-Quevedo, A. 2009. [Mucopolysaccharidosis: 20-year enzymatic diagnosis in Cuba]. *Revista de Neurología*, 49, 458-62.
- Menéndez-Sainz, C., González-Quevedo, A., González-García, S., Peña-Sánchez, M. & Giugliani, R. 2012. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genetics and molecular research : GMR*, 11, 2352-2359.
- Mentzakis, E., Stefanowska, P. & Hurley, J. 2011. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: An exploratory study. *Health Economics, Policy and Law*, 6, 405-433.
- Mestre-Ferrandiz, JORGE, Sussex, JON & Towse, ADRIAN 2012. The R&D cost of a new medicine. *London: Office of Health Economics* ([www.fiercebiotech.com/press-releases/new-ohe-study-pharmaceutical-rd-costs-released](http://www.fiercebiotech.com/press-releases/new-ohe-study-pharmaceutical-rd-costs-released)).

- Moammar, H., Cheriyan, G., Mathew, R. & Al-Sannaa, N. 2010. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Annals of Saudi Medicine*, 30, 271-277 7p.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151, 264-9, w64.
- Morgane, M. & Toumi, M. 2012. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 12, 23-9.
- Mullard, A. 2018. 2017 FDA drug approvals. *Nature Reviews: Drug Discovery*, 17, 81-85.
- National Institutes of Health. 2017. *Mucopolysaccharidoses Fact Sheet* [Online]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Elérhető: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Mucopolysaccharidoses-Fact-Sheet> [Letöltve 2018.07.06].
- Nelson, J. 1997. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human Genetics*, 101, 355-358.
- Nelson, J., Crowhurst, J., Carey, B. & Greed, L. 2003. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia. *American Journal of Medical Genetics*, 123 A, 310-313.
- Nestler-Parr, S., Korchagina, D., Toumi, M., Pashos, C. L., Blanchette, C., Molsen, E., Morel, T., Simoens, S., Kalo, Z., Gattermann, R. & Redekop, W. 2018. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 21, 493-500.
- Neumann, P. J., Willke, R. J. & Garrison, L. P., Jr. 2018. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks-Introduction: An ISPOR Special Task Force Report [1]. *Value in Health*, 21, 119-123.

- NICE. 2004. *NICE CITIZENS COUNCIL REPORT - ULTRA ORPHAN DRUGS* [Online]. London: National Institute for Clinical Excellence. Elérhető: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport04UltraOrphanDrugs.pdf> [Letöltve 2018.06.07].
- NICE. 2006. *Appraising Orphan Drugs* [Online]. Elérhető: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf> [Letöltve 2013.09.25].
- NICE. 2017. *NICE gets go-ahead to fast-track more drug approvals* [Online]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Elérhető: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-gets-go-ahead-to-fast-track-more-drug-approvals> [Letöltve 2018.07.06].
- Norman, R., Chalkidou, K. & Culyer, A. J. 2018. A Health Economics Approach to US Value Frameworks: Serving the Needs of Decision Making. *Value in Health*, 21, 117-118.
- Orofino, J., Soto, J., Casado, M. A. & Oyaguez, I. 2010. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Appl Health Econ Health Policy*, 8, 301-15.
- Orphanet. 2017. *Orphanet honlap magyarországi oldal - Szervezet* [Online]. Elérhető: <http://www.orpha.net/national/HU-HU/index/szervezet/> [Letöltve 2018.12.10].
- Orphanet. 2018a. *Comparison of the various policies on orphan drugs worldwide* [Online]. Elérhető: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_COMPARISON](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_COMPARISON) [Letöltve 2018.06.30.].
- Orphanet. 2018b. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data* [Online]. Elérhető: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf) [Letöltve 2018.07.06].
- Panju, A. H. & Bell, C. M. 2010. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182, E787-E792.

- Paulden, M., Stafinski, T., Menon, D. & McCabe, C. 2015. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework. *Pharmacoeconomics*, 33, 255-69.
- Pavlović, N., Stanimirov, B., Stojančević, M., Paut-Kusturica, M., Stoimenova, A., Goločorbin-Kon, S. & Mikov, M. 2012. An insight on differences in availability and reimbursement of orphan medicines among Serbia, Bulgaria and Sweden. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 26, 3236-3241.
- Picavet, E., Annemans, L., Cleemput, I., Cassiman, D. & Simoens, S. 2012a. Market uptake of orphan drugs - A European analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37, 664-667.
- Picavet, E., Cassiman, D. & Simoens, S. 2014a. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 139.
- Picavet, E., Doms, M., Cassiman, D. & Simoens, S. 2012b. Orphan drugs for rare diseases: Grounds for special status. *Drug Development Research*, 73, 115-119.
- Picavet, E., Morel, T., Cassiman, D. & Simoens, S. 2014b. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 62.
- Pinto, R., Caseiro, C., Lemos, M., Lopes, L., Fontes, A., Ribeiro, H., Pinto, E., Silva, E., Rocha, S., Marcao, A., Ribeiro, I., Lacerda, L., Ribeiro, G., Amaral, O. & Sa Miranda, M. C. 2004. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*, 12, 87-92.
- Pinxten, W., Denier, Y., Doms, M., Cassiman, J. J. & Dierickx, K. 2012. A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation. *Journal of Medical Ethics*, 38, 148-53.
- Pogány, G. 2017. [The actual questions of the care of rare diseases]. *Orvosi Hetilap*, 158, 1851-1856.



- Poorthuis, B. J. H. M., Wevers, R. A., Kleijer, W. J., Groener, J. E. M., De Jong, J. G. N., Van Weely, S., Niezen-Koning, K. E. & Van Diggelen, O. P. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genetics*, 105, 151-156.
- Poupětová, H., Ledvinová, J., Berná, L., Dvořáková, L., Kožich, V. & Elleder, M. 2010. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: Comparison with data in different populations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33, 387-396.
- Premier Research. 2013. *THE SCIENCE OF HOPE: The need, the challenges and three proven strategies for successful orphan drug development* [Online]. Elérhető: [https://premier-research.com/wp-content/uploads/2014/12/The\\_Science\\_of\\_Hope\\_the\\_need\\_the\\_challenges\\_and\\_three\\_proven\\_strategies\\_for\\_successful\\_orphan\\_drug\\_development.pdf](https://premier-research.com/wp-content/uploads/2014/12/The_Science_of_Hope_the_need_the_challenges_and_three_proven_strategies_for_successful_orphan_drug_development.pdf) [Letöltve 2018.06.19].
- Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E. & Hughes, D. A. 2015. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 18, 906-14.
- RIROSZ. 2018. *Tagszervezetek* [Online]. RIROSZ. Elérhető: <http://www.rirosz.hu/szovetsegrol/tagszervezetek> [Letöltve 2018.06.30].
- RIROSZ/b. 2011. Elérhető: <http://rirosz.hu/szovetsegrol/celjaink> [Letöltve 2018.09.13].
- Rollet, P., Lemoine, A. & Dunoyer, M. 2013. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 109.
- Rosenberg-Yunger, Z. R. S., Daar, A. S., Thorsteinsdóttir, H. & Martin, D. K. 2011. Priority setting for orphan drugs: An international comparison. *Health Policy*, 100, 25-34.
- Ruijter, G. J. G., Valstar, M. J., van de Kamp, J. M., van der Helm, R. M., Durand, S., van Diggelen, O. P., Wevers, R. A., Poorthuis, B. J., Pshezhetsky, A. V. & Wijburg, F.

- A. 2008. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93, 104-111.
- Sarpawari, A., Beall, R. F., Abdurrob, A., He, M. & Kesselheim, A. S. 2018. Evaluating The Impact Of The Orphan Drug Act's Seven-Year Market Exclusivity Period. *Health Affairs*, 37, 732-737.
- Sasinowski, Frank J., Panico, Erika B. & Valentine, James E. 2015. Quantum of Effectiveness Evidence in FDA's Approval of Orphan Drugs:Update, July 2010 to June 2014. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 49, 680-697.
- Schey, C., Krabbe, P. F. M., Postma, M. J. & Connolly, M. P. 2017. Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 10.
- Schey, C., Milanova, T. & Hutchings, A. 2011. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 62.
- Schieppati, Arrigo, Henter, Jan-Inge, Daina, Erica & Aperia, Anita 2008. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*, 371, 2039-2041.
- Schuller, Y, Hollak, CEM, Gispén-de Wied, CC, Stoyanova-Beninska, V & Biegstraaten, M 2017. Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases. *Drugs*, 77, 1461-1472.
- Schuller, Y., Hollak, C. E. & Biegstraaten, M. 2015. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 92.
- Seoane-Vazquez, E., Rodríguez-Monguio, R., Szeinbach, S. L. & Visaria, J. 2008. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3, 33.

- Sewell, A. C. 1988. Urinary screening for disorders of heteroglycan metabolism - Results of 10 years experience with a comprehensive system. *Klinische Wochenschrift*, 66, 48-53.
- Sheehan, M. 2005. Orphan drugs and the NHS: fairness in health care entails more than cost effectiveness. *BMJ (Clinical research ed.)*, 331, 1144-1145.
- Simoens, S. 2011. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 42.
- Simoens, S., Cassiman, D., Doms, M. & Picavet, E. 2012. Orphan drugs for rare diseases: Is it time to revisit their special market access status? *Drugs*, 72, 1437-1443.
- Simoens, S., Picavet, E., Doms, M., Cassiman, D. & Morel, T. 2013. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: A scientific and political conundrum. *Applied Health Economics and Health Policy*, 11, 1-3.
- Stolk, P., Willemen, M. J. & Leufkens, H. G. 2006. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization*, 84, 745-51.
- Sussex, J., Rollet, P., Garau, M., Schmitt, C., Kent, A. & Hutchings, A. 2013. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value in Health*, 16, 1163-1169.
- Szegedi, M., Kosztolanyi, G., Boncz, I. & Molnar, M. J. 2016. Ritka idegrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek támogatása. Árva gyógyszerek ritka neurológiai kórképekben. *Ideggyógy Sz*, 69, 37-45.
- Szegedi, M., Molnar, M. J., Boncz, I. & Kosztolanyi, G. 2014. Hangsúlyeltolódások a hazai gyógyszerek finanszírozásában - A ritka betegségek kezelésére szolgáló árva gyógyszerek támogatása. Enzimpótló kezelések finanszírozása hazánkban. *Orvosi Hetilap*, 155, 1735-41.
- Szegedi, M., Zelei, T., Arickx, F., Bucsics, A., Cohn-Zanchetta, E., Furst, J., Kamusheva, M., Kawalec, P., Petrova, G., Slaby, J., Stawowczyk, E., Vocolka, M., Zechmeister-

- Koss, I., Kalo, Z. & Molnar, M. J. 2018. The European challenges of funding orphan medicinal products. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 184.
- Tambuyzer, E. 2010. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: Questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 921-929.
- Thomson Reuters. 2012. *The economic power of orphan drugs* [Online]. Elérhető: <http://dtr-pharma.com/wp-content/uploads/2018/09/THE-ECONOMIC-POWER-of-Orphan-Drugs.pdf> [Letöltve 2018.06.15].
- Tordrup, David, Tzouma, Victoria & Kanavos, Panos 2014. Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries. *Rare Diseases and Orphan Drugs: An International Journal of Public Health*, 1, 86-97.
- US Congress. 1983. *Orphan Drug Act* [Online]. United States Congress. Elérhető: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf> [Letöltve 2018.12.09].
- Valstar, M. J., Neijs, S., Bruggenwirth, H. T., Olmer, R., Ruijter, G. J. G., Wevers, R. A., Van Diggelen, O. P., Poorthuis, B. J., Halley, D. J. & Wijburg, F. A. 2010. Mucopolysaccharidosis type IIIA: Clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Annals of Neurology*, 68, 876-887.
- van de Kamp, J. J., Niermeijer, M. F., von Figura, K. & Giesberts, M. A. 1981. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). *Clinical Genetics*, 20, 152-60.
- Vegter, S., Rozenbaum, M. H., Postema, R., Tolley, K. & Postma, M. J. 2010. Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations. *Clinical Therapeutics*, 32, 1651-61.
- Wijburg, F. A., Wegrzyn, G., Burton, B. K. & Tytki-Szymanska, A. 2013. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of

idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*, 102, 462-70.

Winqvist, E., Bell, C. M., Clarke, J. T. R., Evans, G., Martin, J., Sabharwal, M., Gadhok, A., Stevenson, H. & Coyle, D. 2012. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value in Health*, 15, 982-986.

Winqvist, E., Coyle, D., Clarke, J. T. R., Evans, G. A., Seager, C., Chan, W. & Martin, J. 2014. Application of a policy framework for the public funding of drugs for rare diseases. *Journal of General Internal Medicine*, 29, S774-S779.

Wraith, J. E. 1995. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Archives of Disease in Childhood*, 72, 263-7.

Zelei, T. & Csanadi, M. 2017. Fair Pricing Of Orphan Drugs In Relation To Additional Health Gains And Disease Prevalence. *Value in Health*, 20, A570-A571.

Zelei, T., Csetneki, K., Voko, Z. & Siffel, C. 2018. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 53.

Zelei, T., Molnar, M. J., Szegedi, M. & Kalo, Z. 2016. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 72.

Zitter, M. 2005. Managing drugs for rare genetic diseases: trends and insights. *Managed care (Langhorne, Pa.)*, 14, 52-54, 57-5460, 63-64; quiz 66-67.